



Adilson Costa

Tratado Internacional de

Cosmecêuticos





Tratado Internacional de
Cosmecêuticos



Adilson Costa

- Chefe do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil)
- Coordenador dos ambulatórios de Acne, Cosmiatria, Dermatologia da Gravidez e Vitiligo do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil)
- Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia/ Associação Médica Brasileira (SBD/AMB)
- Safety Assessor in Cosmetics in Europe pela Universidade Livre de Bruxelas (Bruxelas, Bélgica)
- Mestre em Ciências (Dermatologia) pela Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil)
- Doutor em Ciências (Dermatologia) pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil)
- Diretor Clínico da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. (Campinas/SP, Brasil).



Tratado Internacional de
Cosmecêuticos

Adilson Costa

■ O autor deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*

■ O autor e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

■ Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2012 by

EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

■ Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

■ Capa: Bruno Sales

Editoração eletrônica:  ANTHARES

■ Ficha catalográfica

C875t

Costa, Adilson

Tratado internacional de cosmecêuticos / Adilson Costa. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2012.

ISBN 978-85-277-2146-2

1. Dermatologia. 2. Pele - Doenças - Tratamento. I. Título.

12-3628.

CDD: 616.5

CDU: 616.5

Colaboradores

Adriana Raffin Pohlmann

Farmacêutica Bioquímica. Professora Associada III do Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Mestre em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Doutora em Química Terapêutica pela Universidade de Paris V, René Descartes (Paris, França).

Alessandra Torres Nogueira

Dermatologista. Gerente Médica da Galderma do Brasil Ltda. (São Paulo, Brasil).

Alex Nkengne

Engenheiro de Ciências da Computação. Responsável por Inovação em Estudos Clínicos da Johnson & Johnson (Paris, França). Mestre em Informática Médica pela Universidade Pierre e Marie Curie – Paris VI (Paris, França). Doutor em Informática Médica pela Universidade Pierre e Marie Curie – Paris VI (Paris, França).

Aline da Gloria Vieira

Dermatologista. Supervisora de ensino do ambulatório de Cosmiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Amparito Bruera

Dermatologista. Ex-Instrutora Clínica de Dermatologia do Hospital Juan A. Fernandez da Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina). Instrutora Clínica Associada de Dermatologia da Universidade do Salvador (Buenos Aires, Argentina). Instrutora Clínica de Dermatologia da Universidade Católica de Córdoba (Córdoba, Argentina). Diretora Médica e de Assuntos Científicos dos Laboratórios Terboderm (Miami, EUA).

Ana Beatris Rossi

Dermatologista. Médica Associada no Hospital Universitário Ambroise Paré (Boulogne Billancourt, França). Mestre em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP, Campinas/SP, Brasil). Mestre em Gerenciamento de Projetos pela George Washington University (Basilea, Suíça).

Ana Carolina Belini Bazán Arruda

Dermatologista. Coordenadora do ambulatório de Dermatologia Pediátrica e Colaboradora dos ambulatórios de Psoríase e Colagenoses do Serviço de Dermatologia da

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Ana Maria Sortino-Rachou

Dermatologista. Gerente Médica dos Laboratórios Stiefel Ltda. (São Paulo/SP, Brasil). Diploma Internacional de Dermatoscopia pela Medical University of Graz (Graz, Áustria). Mestre em Ciências (área oncológica) pela Fundação Antonio Prudente – Hospital A. C. Camargo (São Paulo/SP, Brasil).

Ana Paula Lahoz Badiglian

Dermatologista. Médica Dermatologista da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Santa Catarina (São Paulo/SP, Brasil).

André Rougier

Biólogo. Gerente Geral da Advices and Research in Cosmetic Dermatology – ARCD (Paris, França). Ex-Diretor Científico Internacional dos Laboratórios Farmacêuticos La Roche-Posay (Paris, França). Professor de Biologia na Universidade de Franche-Comté (Besançon, França). Doutor em Biologia e Bioquímica pela Universidade de Paris (Paris, França). Pós-Doutor em Biologia pela Universidade da Califórnia – UCSF (San Francisco, EUA).

André Vieira Braz

Dermatologista. Assistente do ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Andreia Pizarro Leverone

Dermatologista. Professora do curso de pós-graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Coordenadora do Centro de Estudos da Unha do Instituto de Dermatologia Professor Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Anita Rotter

Dermatologista. Médica Voluntária da Clínica de Dermatologia da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Aparecida Machado de Moraes

Dermatologista. Professora Associada de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Coordenadora dos

ambulatórios de Cirurgia Dermatológica e Criocirurgia do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Preceptora dos residentes de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Livre-Docente em Dermatologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Arash Kimyai-Asadi

Dermatologista. Cirurgião Dermatológico (Cirurgia de Mohs) da DermSurgery Associates Houston (Texas, EUA).

Astrid Castro

Farmacêutica. Professora Aposentada de Tecnologia Cosmética da Faculdade de Farmácia da Universidade Central da Venezuela (Caracas, Venezuela). Professora da pós-graduação de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela (Caracas, Venezuela). Especialista em Ciências Cosméticas pela Universidade de Barcelona (Barcelona, Espanha).

Austin Liu

Dermatologista. Chefe dos Residentes de Dermatologia do Departamento de Dermatologia do Hospital Henry Ford (Detroit/MI, EUA).

Carla S. Albuquerque

Dermatologista. Diretora da Clínica Carla Albuquerque de Dermatologia (São Paulo/SP, Brasil).

Carolina Reato Marçon

Dermatologista. Médica Voluntária da Clínica de Dermatologia da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Caroline Romanelli Tibúrcio Alves

Dermatologista. Coordenadora dos ambulatórios de Tricoses, Onicopatias, Dermatite Atópica e Dermatoses Bolhosas do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Caroline Silva Pereira

Médica. Estagiária de Pesquisa Clínica em Dermatologia da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. (Campinas/SP, Brasil).

Cecília Orlandi

Dermatologista. Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Finis Terrae (Santiago do Chile, Chile). Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Diego Portales (Santiago do Chile, Chile). Assessora da Corporação Nacional do Câncer do Chile (CONAC, Santiago do Chile, Chile).

Chantra Eskes

Engenheira de Alimentos e Tecnologia. Vice-Presidente da Sociedade Europeia de Toxicologia *in vitro* (ESTIV). Fundadora e Consultora da Services & Consultation on Alternative

Methods Limites-SeCAM (Agno, Suíça). Responsável pela área de Irritação Ocular e Responsável Interina pela área de Toxicologia Tópica do Centro Europeu para a Validação de Métodos Alternativos (Ispra, Itália). Mestre em Ciência dos Alimentos e Tecnologia pelo Instituto de Ciências e Tecnologias dos Alimentos de Bordeaux (Bordeaux, França). Doutora em Toxicologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lausanne (Lausanne, Suíça). Pós-Doutora em Neurotoxicidade pelo Centro Europeu para a Validação de Métodos Alternativos (Ispra, Itália).

Christiane Bertin

Bioquímica. Chefe do Departamento de Assuntos Clínicos para Produtos Cosméticos para a Comunidade Européia da Johnson & Johnson (Paris, França). Mestre em Ciências pela Universidade d'Orsay – Paris 11 (Paris, França).

Cidia Vasconcellos

Dermatologista. Orientadora de pós-graduação *strictu sensu* do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Professora de Metodologia Científica da Universidade Cidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Pós-Doutora em Medicina Preventiva pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Ciro Martins Gomes

Médico. Residente de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (Brasília/DF, Brasil).

Daiane Garcia Mercurio

Farmacêutica. Integrante do grupo de pesquisa do Núcleo de Estudos Avançados em Tecnologia de Cosméticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – *campus* de Ribeirão Preto (NEATEC-USP/RP; Ribeirão Preto, Brasil). Mestre em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – *campus* de Ribeirão Preto (USP/RP, Ribeirão Preto, Brasil). Doutoranda em Ciências na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – *campus* de Ribeirão Preto (USP/RP, Ribeirão Preto, Brasil).

Danielle I. Shitara do Nascimento

Dermatologista. Consultora Médica da Galderma do Brasil Ltda. (São Paulo, Brasil).

Daphne Thioly-Bensoussan

Dermatologista. Dermatologista do Hospital Saint-Louis da Universidade de Paris VI (Paris, França).

Davi de Lacerda

Dermatologista. Responsável pela Clínica Médica Dr. Davi de Lacerda (São Paulo/SP, Brasil).

David Basketter

Fisiologista e Toxicologista. Diretor da DABMEB Consultancy Ltd. (Sharnbrook/Bedfordshire, Reino Unido). Presidente do Comitê de Aconselhamento Científico do Centro Europeu para Validação de Métodos Alternativos

(Ispra/VA, Itália). Doutor em Ciências (Toxicologia) pela Universidade de Londres (Londres, Reino Unido).

Débora C. Castellani

Bióloga e Fitotecnista. Gerente Científica de Uso Sustentável da Biodiversidade da Natura Inovação e Tecnologia de Produtos Ltda. Mestre em Fitotecnia pela Universidade Federal de Viçosa (Viçosa/MG, Brasil). Doutora em Fitotecnia pela Universidade Federal de Viçosa (Viçosa/MG, Brasil).

Debi Rogers Nahigyan

Consultora Internacional de mercado para os segmentos estético e cosmecêutico. MBA pela Escola de Negócios Graziado da Universidade Pepperdine (Malibu/CA, EUA).

Denise Lage

Dermatologista. Mestranda em Anatomia Patológica pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Denise Steiner

Dermatologista. Professora Titular de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (Mogi das Cruzes/SP, Brasil). Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (Mogi das Cruzes/SP, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Doris Hexsel

Dermatologista. Responsável pelo Setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Investigadora Principal do Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia (Porto Alegre/RS, Brasil).

Ediléia Bagatin

Dermatologista. Professora Adjunta de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Vice-Chefe do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Coordenadora do Setor de Cosmiatria e Membro do Grupo de Cirurgia Dermatológica – Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Elisangela Samartin Pegas Pereira

Dermatologista. Professora de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Coordenadora dos ambulatórios de Fototerapia, Urticária e Hanseníase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Elisete Crocco

Dermatologista. Responsável pelo ambulatório de cosmiatria do Serviço de Dermatologia da Irmandade de Misericórdia

da Santa Casa de São Paulo (IMSCSP, São Paulo/SP, Brasil). Chefe da equipe de Dermatologia do Hospital Alvorada de Moema (São Paulo/SP, Brasil).

Eloisa Leis Ayres

Dermatologista. Médica Dermatologista da Fundação Municipal de Saúde de Niterói (Niterói/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (Niterói/RJ, Brasil).

Elvira Cancio Assumpção

Médica. Residente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Érica de Oliveira Monteiro

Dermatologista. Dermatologista Colaboradora do Setor de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Editora Científica do Suplemento de Cosmiatria e Dermatologia da Revista Brasileira de Medicina (São Paulo/SP, Brasil).

Erika Maria Berardo Gonçalves Bontempo

Farmacêutica. Farmacêutica Responsável e Proprietária da Farmaestética – Farmácia de Manipulação (Ribeirão Preto, Brasil). Colaboradora do grupo de pesquisa do Núcleo de Estudos Avançados em Tecnologia de Cosméticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – *campus* de Ribeirão Preto (NEATEC-USP/RP, Ribeirão Preto, Brasil).

Fabiana Ramos Martin

Farmacêutica Bioquímica. Gerente de Cosmetovigilância e Pesquisa Clínica da Natura Inovação e Tecnologia Ltda. (Cajamar/SP, Brasil). Mestre em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Fernanda André Martins Cruz

Dermatologista. Consultório privado (Jaboticabal/SP, Brasil).

Fernanda Galhardo de Camargo Soares

Farmacêutica Bioquímica. Proprietária da Franquia Dermage Farmácia de Manipulação Ltda. (Campinas/SP, Brasil).

Fernanda Sayuri Ota

Médica. Residente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Flávio Bueno de Camargo Júnior

Farmacêutico Bioquímico. Pesquisador Sênior do Instituto de Bioengenharia da Pele – Pesquisa Integrada Ltda. (Sorocaba/SP, Brasil). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP, Ribeirão Preto/SP, Brasil). Doutor em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo (FCFRP-USP, Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Georgios Stamatas

Cientista Pesquisador. Membro Pesquisador da Johnson & Johnson Santé Beauté France (Issy-les-Mouliaux, França). Mestre em Engenharia Química pela Aristotle University (Thessaloniki, França). Doutor e Pós-Doutor em Engenharia Química/Bioquímica pela Rice University (Houston, EUA).

Gilvan Ferreira Alves

Dermatologista. Professor de Dermatologia da Universidade do Planalto Central (Brasília/DF, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade de Londres (Londres, Reino Unido).

Gisele Mara Silva Gonçalves

Farmacêutica Bioquímica. Professora do curso de Farmácia e Bioquímica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto/SP, Brasil). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Gislaine Ricci Leonardi

Farmacêutica Bioquímica. Professora Adjunta de Cosmetologia e Farmacotécnica da Universidade Federal de São Paulo (Diadema/SP, Brasil). Mestre em Fármacos e Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto/SP, Brasil). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Gustavo Dieamant

Farmacêutico Bioquímico. Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento e do Laboratório de Biologia Celular e Molecular da Chemyunion Química Ltda. (Sorocaba/SP, Brasil). Professor dos cursos de pós-graduação em Cosmética Avançada e Tricologia Cosmética das Faculdades Oswaldo Cruz (São Paulo/SP, Brasil). Professor dos cursos de pós-graduação em Manipulação Magistral Alopática e Cosmetologia do Instituto Racine (São Paulo/SP, Brasil). Professor Convidado da disciplina Imunocosmetologia da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Doutor em Imunotoxicologia e Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Hélio Amante Miot

Dermatologista. Professor Assistente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Conselheiro e Docente do Programa de pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Preceptor do pro-

grama de residência médica em Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Coordenador dos ambulatórios de Colagenoses, Doenças Sexualmente Transmissíveis e Tricoses da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Henry W. Lim

Dermatologista. Chefe do Departamento de Dermatologia do Hospital Henry Ford (Detroit/MI, EUA).

Howard I. Maibach

Dermatologista. Professor do Departamento de Dermatologia da Escola de Medicina da Universidade da Califórnia (São Francisco, EUA).

Ida Duarte

Dermatologista. Professora Adjunta de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Responsável pelo setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Jaime Piquero-Martin

Dermatologista. Professor Emérito de Dermatologia do Instituto de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela (Caracas, Venezuela).

Jennifer R. Hill

Dentista Pediátrica. Professor Associado no Departamento de Odontologia Pediátrica na Faculdade de Saúde Odontológica da Universidade do Texas (Houston, EUA). Professor Adjunto no Departamento de Genética no M.D. Anderson Cancer Center (Houston, EUA). Doutor em Biologia Oral pela Universidade de Iowa (Cidade de Iowa, EUA).

João Paulo Santos Caetano

Farmacêutico Bioquímico. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia James L. Winkle da Universidade de Cincinnati (Cincinnati/OH, EUA).

José Alfredo Soto Ortiz

Dermatologista. Professor de Medicina Interna e Dermatologia do Hospital Valentín Gómez Farías (Guadalajara/JAL, México). Professor Chefe da pós-graduação em Dermatologia da Universidade de Guadalajara (Guadalajara/JAL, México). Professor Chefe das disciplinas Doenças Autoimunes e Bolhas do curso de pós-graduação em Dermatologia do Instituto Dermatológico de Jalisco (Zapopan/JAL, México).

Jackson Machado-Pinto

Dermatologista. Professor Coordenador da disciplina Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Belo Horizonte, Brasil). Chefe da Clínica

Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte (Belo Horizonte/MG, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte/MG, Brasil). Doutor em Clínica Médica e Biomedicina pela Santa Casa de Belo Horizonte (Belo Horizonte/MG, Brasil).

Jay Patrick Tiesman

Cientista. Cientista Principal e Líder do Grupo de Genômica da Procter & Gamble Inc. (Cincinnati/OH, EUA). Doutor em Patologia pela Universidade de Nebraska (Omaha/NE, EUA).

Juliana Caticcu Boza

Dermatologista. Mestranda em Medicina (Clínica Médica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil).

Juliana Corrêa Marques da Costa

Dermatologista. Especializanda em Dermatologia Oncológica pelo Instituto Nacional de Câncer (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Juliana Mayumi Sumita

Dermatologista. Especializanda em Dermatologia Geriátrica pelo Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Karen Burke

Dermatologista. Professor Associado de Dermatologia na Escola de Medicina Mount Sinai (Nova York/NY, EUA). Doutora em Biofísica pela Universidade de Cornell (Ithaca/NY, Estados Unidos da América).

Keith D. Ertel

Químico Farmacêutico. Gerente Sênior da Avon Products Incorporated (Suffern/NY, EUA). Mestre e Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Wisconsin (Madison, EUA).

Larissa Cannizza Pacheco de Lucca

Dermatologista. Coordenadora dos ambulatórios de Onicoses e Tricoses do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (São José do Rio Preto/SP, Brasil).

Laurent Misery

Dermatologista. Chefe do Departamento de Dermatologia e do Laboratório de Neurobiologia Cutânea da Bretanha Ocidental (Brest, França).

Leopoldo Duailibe Nogueira Santos

Médico. Residente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Universidade de Taubaté (Taubaté/SP, Brasil).

Leslie S. Baumann

Dermatologista. Diretora do Baumann Cosmetic and Research Institute (Miami/FL, EUA).

Lilia Ramos dos Santos Guadanhim

Médica. Residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Liliana Bechelli de Oliveira Torloni

Dermatologista. Gerente Médica da Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda. (São Paulo/SP, Brasil). Safety Assessor in Cosmetics in Europe pela Universidade Livre de Bruxelas (Bruxelas, Bélgica).

Lúcia Helena Fávaro de Arruda

Dermatologista. Chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Coordenadora do ambulatório de Psoríase e Colagenoses da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Diretora Administrativa da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. (Campinas/SP, Brasil).

Luciana Godói Corrêa Puga

Dermatologista. Dermatologista Responsável pela Clínica Luciana Godoi (São Paulo/SP, Brasil).

Luciana Takata Pontes

Dermatologista. Responsável pelo ambulatório de Cirurgia Micrográfica de Mohs do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Luciane Donida Bartoli Miot

Dermatologista. Coordenadora do ambulatório de Procedimentos Ambulatoriais do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Membro da equipe do ambulatório Oncológico e de Psoríase do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil). Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Botucatu/SP, Brasil).

Luiza Soares Guedes

Dermatologista. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Manuela Flego

Física. Responsável Científica e Consultora da Services & Consultation on Alternative Methods Limites-SeCAM (Agno, Suíça). Cientista Responsável pela área de Protocolos *in vitro* do Serviço de Base de Dados em Métodos Alternativos para Experimentação Animal do Centro Europeu para a Validação de Métodos Alternativos (Ispra, Itália). Mestre em Engenharia de Software pelo Instituto Politécnico de Milão (Milão, Itália). Mestre em Bioinformática pela Universidade de Milão-Bicocca (Milão, Itália).

Marcia Ramos-e-Silva

Dermatologista. Professora Associada e Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Docente Permanente dos cursos de pós-graduação em Clínica Médica e em Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/

RJ, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Pós-Doutorado pela Universidade Tulane (Nova Orleans, EUA). Livre-Docente em Dermatologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Margarida Gonçalo

Dermatologista. Chefe do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Coimbra, Portugal). Assistente Convidada de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra (Coimbra, Portugal).

Maria Cláudia Almeida Issa

Dermatologista. Professor Adjunto de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (Niterói/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (Niterói/RJ, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Maria da Gloria Martin Sasseron

Dermatologista. Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Coordenadora do ambulatório de Dermatite de Contato e Curativos do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Maria Inês Harris

Química Industrial. Sócia-Diretora do Instituto Harris (São Paulo/SP, Brasil). Professora do curso de especialização em Cosmetologia das Faculdades Oswaldo Cruz (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Química pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Pós-Doutora em Toxicologia Celular e Molecular de Radicias Livres pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Safety Assessor in Cosmetics in Europe pela Universidade Livre de Bruxelas (Bruxelas, Bélgica).

Maria Paulina Villarejo Kede

Dermatologista. Mestre em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Doutora em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Mariana Soreifmann

Dermatologista. Preceptora do Setor de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil).

Marius Anton Ionescu

Dermatologista. Membro da Unidade de Pesquisa Inserm U.728 da Universidade Paris 7 (Paris, França). Membro do Polo de Doenças Inflamatórias (Ensaio Clínicos Bioterápicos) do Hospital Saint Louis da Universidade Paris 7 (Paris, França). Doutor em Biologia e Farmacologia da Pele pela Universidade Paris 7 (Paris, França).

Manoela Donida Porto

Dermatologista. Coinvestigadora Principal do Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia (Porto Alegre/RS, Brasil).

Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias

Dermatologista. Professora do curso de pós-graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Chefe do ambulatório geral do Instituto de Dermatologia Professor Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Maria Isabel Herane

Dermatologista. Professora-associada (*adscrito ad-honorem*) de Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Universidade do Chile (Santiago, Chile). Doutora em Dermatologia pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Chile (Santiago, Chile).

Mariana Vazquez Ramirez

Dermatologista. Dermatopatologista do Departamento de Dermatologia do Hospital Juárez do México (Cidade do México/DF, México).

Marina Landau

Dermatologista. Dermatologista Sênior da Unidade de Dermatologia do Centro Médico Wolfson (Holon, Israel).

Mário César Pires

Dermatologista. Diretor da Gerência de Formação e Aprimoramento do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos (Guarulhos/SP, Brasil). Chefe do Setor de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Mestre e Doutor em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Marta Elena Campo

Dermatologista. Consultório privado (Cali, Colômbia).

Michelle dos Santos Diniz

Dermatologista. Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte/MG, Brasil).

Mirela Donato Gianeti

Farmacêutica Bioquímica. Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Mona Chiu Lai Shan

Dermatologista. Tutora Honorária Clínica da Divisão de Dermatologia do Departamento de Medicina e Terapêutica

da Universidade Chinesa de Hong Kong (Hong Kong, China).

Mônica Manela-Azulay

Dermatologista. Professora Adjunta de Dermatologia Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Professora de Dermatologia Fundação Técnico-educacional Souza Marques (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos

Farmacêutica Bioquímica. Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (Ribeirão Preto/SP, Brasil). Mestre em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Pós-Doutora em Análise e Controle de Medicamentos pela Universidade de Strathclyde-Glasgow (Glasgow/Escócia, Reino Unido). Livre-Docente em Farmácia pela Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Patricia A. Troielli

Dermatologista. Professora Assistente de Dermatologia Clínica da Universidade de Buenos Aires (Buenos Aires/CF, Argentina).

Paula Rabello Cavalcanti

Farmacêutica Bioquímica. Diretora da Dermatus Cosmética Médica Ltda. (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Administração de Empresas pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). MBA pela Université Pierre Mendes (Grenoble, França). Pós-Graduada em Gestão de Negócios pelo IBMEC (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Pós-Graduada em Marketing pela Fundação Getúlio Vargas (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Philip W. Wertz

Bioquímico. Professor no Departamento de Patologia Oral, Radiologia e Medicina na Universidade de Iowa (Cidade de Iowa, EUA). Doutor em Ciências pela Universidade de Wisconsin (Madison, EUA).

Raquel Crisitina Tancsik Cordeiro

Dermatologista. Coordenadora do ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil). Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Renato Wakimoto

Engenheiro Mecânico. Diretor de Engenharia de Embalagem da Johnson & Johnson Inc. (New Brunswick/NJ, EUA). MBA Executivo pela Fundação Dom Cabral (Belo Horizonte/MG, Brasil). Pós-MBA pela Escola de Gerenciamento Kellogg da Universidade Northwestern (Evanston/IL, EUA).

Ricardo Lério Vila

Farmacêutico Bioquímico. Gerente de Pesquisa Clínica dos Laboratórios Stiefel Ltda. (São Paulo/SP, Brasil).

Roberta Nakamura

Dermatologista. Coordenadora do Centro de Estudos da Unha do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Rosemarie Mazzuco

Dermatologista. Dermatologia da Clínica Dermatológica Rosemarie Mazzuco (Carazinho/RS, Brasil).

Russell J. Wyborski

Biólogo. Gerente Sênior do Departamento de Novas Tecnologias da Avon Products Research & Development (Suffern/NY, EUA). Doutor em Bioquímica pela Universidade de Indiana (Bloomington, EUA). Pós-Doutor pelo Departamento de Neurobiologia e Anatomia da Universidade de Washington (St. Louis, EUA).

Ruy Carlos Ruver Beck

Farmacêutico Bioquímico. Professor Adjunto do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Mestre em Ciência e Tecnologia Farmacêuticas pela Universidade Federal de Santa Maria (Santa Maria/RS, Brasil). Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil).

Samuel Henrique Mandelbaum

Dermatologista. Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (Taubaté/SP, Brasil). Professor Responsável pela Disciplina de Dermatologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (Taubaté/SP, Brasil). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté da Universidade de Taubaté (Taubaté/SP, Brasil). Professor-coordenador do Estágio de Especialização em Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté da Universidade de Taubaté (Taubaté/SP, Brasil). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Vivalle (São José dos Campos/SP).

Silvia Marcondes Pereira

Dermatologista. Responsável pelo ambulatório de Dermatologia Geriátrica do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Silvia Stanisçuaski Guterres

Farmacêutica Bioquímica. Professora Associada III do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Doutora em Farmácia pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Paris XI, Paris-Sud (Paris, França).

Sophie Seite

Médica. Diretora Científica Internacional dos Laboratórios Dermatológicos La Roche-Posay (Paris, França). Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade de Paris VI (Paris, França). Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade de Paris VI (Paris, França).

Soraya de Lima Martin

Farmacêutica Bioquímica. Proprietária da Natupharma Farmácia de Manipulação Ltda. (Andradas, Brasil).

Suelen Montagner

Médica. Aluna do curso de aperfeiçoamento em Dermatologia da Universidade de São Paulo – *campus* de Ribeirão Preto (Ribeirão Preto/SP, Brasil).

Tânia Ferreira Cestari

Dermatologista. Professora Associada de Dermatologia Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre/RS, Brasil). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre/RS, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Doutora em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ, Brasil).

Taciana Dal’Forno Dini

Dermatologista na Clínica Hexsel de Dermatologia (Porto Alegre, Brasil). Dermatologista Pesquisadora do Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia (Porto Alegre, Brasil). Coordenadora do Setor de Cosmiatria do curso de pós-graduação em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Brasil). Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Brasil).

Tatiana Basso Biasi

Dermatologista. Preceptora do ambulatório de Fototerapia do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da

Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis/SC, Brasil). Mestre em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Thaís Harumi Sakuma

Dermatologista. Pesquisadora Associada do Departamento de Dermatologia da Universidade da Califórnia (San Francisco/CA, EUA).

Vanessa de Moura Sá Rocha

Médica Veterinária. Gerente Científica de Segurança de Produtos da Natura Inovação e Tecnologia de Produtos Ltda. (Cajamar/SP, Brasil). Mestre em Patologia Experimental pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil). Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (São Paulo/SP, Brasil).

Vanesa Piquero-Casals

Dermatologista. Professora Coordenadora do curso de pós-graduação em Ciência Cosmética e Tecnologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Central da Venezuela (Caracas, Venezuela). Fundadora do ambulatório de Dermatologia Cosmética do curso de formação em Dermatologia do Hospital Vargas (Caracas, Venezuela).

Vanessa Lucília Silveira de Medeiros

Dermatologista. Mestranda em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (Recife/PE, Brasil).

Vicente Torres Lozada

Dermatologista. Chefe do Departamento de Dermatologia do Hospital Juárez do México (Cidade do México/DF, México).

Virginie Nollent

Farmacêutica. Responsável por Eficácia Clínica na Johnson & Johnson Inc. (Paris, França). Doutora em Farmácia pela Universidade de Ciências Farmacêuticas de Caen (Caen, França).

Viviane Maciel Nassar Frange

Médica. Residente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas/SP, Brasil).

Apresentação

Ao receber o convite para apresentar o *Tratado Internacional de Cosmecêuticos*, organizado pelo colega de academia Adilson Costa, ocorreu-me considerar, pelo menos, dois aspectos que caracterizam a obra.

Primeiro, destacam-se a intensidade e a densidade na abordagem de um tema bastante específico, que é assumido, investigado e revelado ao leitor com elevado nível de detalhamento, demonstrado pelo elenco de capítulos, legitimadores da qualificação do volume como Tratado. A terminologia, certamente hermética ao leigo, bem como o desdobramento de enfoques e considerações comprovam que a obra carrega ambições legítimas de amplitude e universalização, elementos que exigem a necessidade de insistência na apresentação de aspectos que este projeto, em si, expressa e evidencia.

Se o perfil de tratado demonstra-se por si, cabe lembrar que sua explicação vai além, para se manifestar nas pessoas que investigaram e compilaram os resultados reunidos neste livro. Cabe aqui, portanto, enumerar o segundo aspecto de destaque desta obra: o trabalho de coleta e de organização magistralmente conduzido pelo professor Adilson Costa.

Lembro aos leitores e consulentes deste tratado que o currículo do organizador é a primeira pista para entender em que fonte Adilson Costa foi buscar energia, habilidade e conhecimento para enfrentar e levar de vencida a organização de uma obra com esta dimensão.

Egresso da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Costa é especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina e Doutor na mesma especialidade pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nesta área médica, concentrou tanto sua atividade clínica como sua inclinação para a pesquisa e a docência; assim, divide atenções entre o atendimento médico e a sala de aula, na qual, generosamente e com acentuada competência, compartilha conhecimento e interesse no campo da dermatologia com alunos e colegas professores.

Partícipe desta Universidade que o acolheu como docente e envolvido em seus assuntos, o autor deste *Tratado Internacional de Cosmecêuticos* coordena, ainda, quatro ambulatórios do Hospital e Maternidade Celso Pierro, estando à frente da chefia do Serviço de Dermatologia desta instituição.

Essa capacidade de desdobrar-se em múltiplas atividades, assim como a produtividade daí emanada, demonstram o método e a capacidade de trabalho que tornaram realidade a organização deste tratado. Esta obra não só rompe as fronteiras nacionais, como a própria qualificação do título sugere, mas também se aprofunda em estágios de conhecimento e reflexão sobre os temas arrolados, oferecendo ao leitor novas e recentes informações, pesquisas e conhecimento do objeto sobre o qual se debruça.

Em muito breve, este tratado será avidamente consultado por todos quantos se disponham a conhecer mais profundamente os cosmecêuticos, que transita entre o cosmético, na acepção mais usual do termo, e o medicamento aplicado na pele e em seus anexos.

Saber que obra dessa magnitude tem como organizador e autor docente dos nossos quadros é, sem dúvida, motivo de incontida satisfação para todos nós da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, que compartilhamos com os autores e os leitores todas as contribuições que este tratado faz ao ensino, à pesquisa e ao conhecimento das Ciências Médicas.

Profa. Dra. Angela de Mendonça Engelbrecht
Reitora da Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Introdução

Os cosmecêuticos constituem uma categoria interessante, visto que não são exatamente cosméticos nem agentes farmacêuticos. A venda dos cosmecêuticos é livre, embora tais produtos possam induzir alterações substanciais na pele. Nesta obra, investigamos esses agentes de grande interesse para os consumidores no contexto dermatológico, conferindo-lhes cunho científico e definição.

O foco dos cosmecêuticos é a otimização da aparência e a prevenção ou minimização do envelhecimento. Então, o objetivo dos cosmecêuticos seria evitar o envelhecimento? E o que é antienvelhecimento? Antienvelhecimento seria meramente não envelhecer; entretanto, esse processo é inevitável. Desse modo, essa definição torna-se um tanto ridícula. O termo antienvelhecimento precisa significar algo mais. A vida é, na verdade, um processo de maturação. Nascemos com a face redonda e querubínica, com os olhos desproporcionais, grandes demais, e com o nariz muito pequeno. Ao longo da infância, a área superficial da face e o nariz aumentam e os olhos parecem relativamente menores. A adolescência é outro ponto de transição: a mandíbula torna-se mais proeminente, a face, mais alongada, e as dimensões da testa se ampliam. São características do adulto jovem orelhas maiores, regiões malares e linha de implantação do cabelo bem definidas. No envelhecimento, observam-se a quebra da ponta do nariz, o aparecimento de linhas de expressão em torno dos olhos e na testa, bem como a mudança da textura aveludada da pele. Essas alterações são totalmente consequentes ao envelhecimento intrínseco e não representam fotoenvelhecimento extrínseco. Levando em conta esses dados, o que é exatamente antienvelhecimento e como os cosmecêuticos atuam?

Na qualidade de médicos interessados em cosmiatria, precisamos compreender muito bem o significado de antienvelhecimento. Afinal de contas, prescrevemos tratamento antienvelhecimento e realizamos pesquisa sobre o tema. Vale a pena repensá-lo. Acredito que o termo antienvelhecimento signifique a obtenção da melhor aparência e condição de saúde possível para determinada idade. Essa abordagem terapêutica deve ser encarada dessa maneira.

A beleza precisa ser definida para cada idade. A mídia estabeleceu como imagem de beleza pessoas de 14 a 23 anos de idade, e faltam imagens inspiradoras de pessoas maduras bonitas. O primeiro passo para compreender o antienvelhecimento é definir de modo exato e realista o que isso significa para mulheres de 60 anos de idade. Não é possível recriar a face redonda da infância sem parecer tola. Assim sendo, precisamos fazer outras considerações. Este livro fornece algumas informações que podem ajudar a responder esses questionamentos. São comentadas as muitas facetas dos cosmecêuticos e como elas podem ser incorporadas à prática da dermatologia. Aproveitem!

Zoe Diana Draelos

Sumário

Parte 1 Bases para o Mundo dos Cosmecêuticos, 1

- 1 O Conceito de Cosmecêutico, 3**
Adilson Costa
- 2 Mercado Internacional de Cosmecêuticos, 7**
Debi Rogers Nahigyan
- 3 Aspectos Reguladores dos Cosmecêuticos, 13**
João Paulo Santos Caetano
- 4 Barreira Cutânea, 21**
Jennifer R. Hill e Philip W. Wertz
- 5 Diferenças entre as Peles Masculina e Feminina, 27**
Larissa Cannizza Pacheco de Lucca e Davi de Lacerda
- 6 Patogênese do Envelhecimento Cutâneo, 39**
Marina Landau
- 7 Morfofisiologia Capilar e Ungueal | Da Normalidade ao Envelhecimento, 47**
Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias
- 8 Tecnologias para a Obtenção de Matérias-primas Cosmecêuticas, 59**
Gustavo de Campos Dieamant
- 9 Bases Físicas e Químicas dos Cosmecêuticos, 67**
Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos, Mirela Donato Gianeti e Érika Maria Berardo Gonçalves Bontempo
- 10 Formas e Veículos Cosmecêuticos, 77**
Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos e Daiane Garcia Mercúrio
- 11 Excelência no Manejo de Matérias-primas Cosmecêuticas, 89**
Flávio Bueno Jr. e Gislaine Ricci Leonardi
- 12 Assinatura Genômica da Pele | A Rota para Melhores Ingredientes Cosmecêuticos, 97**
Jay P. Tiesman
- 13 Cosmecêuticos e suas Interações Moleculares | Receptores Toll-like e Neuropeptídios, 107**
Laurent Misery e Marius Anton Ionescu
- 14 Pele Sensível, 117**
Liliana Bechelli de Oliveira Torloni e Gustavo de Campos Dieamant

Parte 2 Cosmecêuticos e sua Interface Científica, 125

- 15 O Impacto Científico das Publicações sobre Cosmecêuticos, 127**
Leopoldo Duailibe Nogueira Santos e Samuel Mandelbaum
- 16 Metodologia Científica para Entender Estudos sobre Cosmecêuticos, 131**
Cidia Vasconcellos
- 17 Noções de Estatística e Epidemiologia Clínicas, 143**
Caroline Silva Pereira
- 18 Pesquisa Clínica, 161**
Ricardo Vila

Parte 3 Segurança e Eficácia dos Cosmecêuticos, 167

- 19 Toxicologia dos Cosmecêuticos, 169**
Maria Inês N. C. Harris
- 20 Métodos Alternativos de Avaliação da Segurança dos Cosmecêuticos, 185**
Chantra Eskes, Manuela Flego e David Basketter
- 21 Avaliação de Segurança in Vivo em Cosmecêuticos, 207**
Ida Duarte, Liliana Bechelli de Oliveira Torloni e Anita Rotter
- 22 Modelos in Vitro para Avaliação de Eficácia de Ingredientes Cosmecêuticos, 213**
Vanessa de Moura Sá Rocha
- 23 Métodos de Avaliação in Vivo dos Benefícios Clínicos dos Cosmecêuticos, 223**
Christiane Bertin, Alex Nkengne e Virginie Nollent
- 24 Avaliação Clínica Objetiva por Métodos de Imagem, 243**
Hélio Amante Miot e Luciane Donida Bartoli Miot
- 25 Microscopia Confocal, 259**
Ana Beatris Rossi e Georgios Stamatas
- 26 Reações Adversas a Cosmecêuticos, 273**
Margarida Gonçalo e Mario Cezar Pires
- 27 Cosmetovigilância dos Produtos em Comercialização, 285**
Fabiana Ramos Martin
- 28 Qualidade Microbiológica dos Produtos Cosmecêuticos, 295**
Gisele Mara Silva Gonçalves

Parte 4 Classes Cosmecêuticas, 305

- 29 Retinoides, 307**
Gustavo de Campos Dieament, Adilson Costa e Liliana Bechelli de Oliveira Torloni
- 30 Antioxidantes, 315**
Érica de Oliveira Monteiro e Leslie Baumann
- 31 Antiglicantes, 323**
Maria Paulina Villarejo Kede e Paula Rabello Cavalcanti
- 32 Ácidos Graxos, 329**
Adilson Costa, Elvira Cancio Assumpção, Fernanda Sayuri Ota e Viviane Maciel Nassar Frange
- 33 Cosmecêuticos Botânicos, 339**
Débora C. Castellani
- 34 Íons e Metais Cosmecêuticos, 357**
Maria da Glória Martin Sasseron e Soraya de Lima Martin
- 35 Hidroxiácidos, 365**
Luiza Soares Guedes
- 36 Hidratantes, 375**
Adilson Costa e Suelen Montagner
- 37 Microabrasivos, 385**
Aline da Glória Vieira, Juliana Corrêa Marques da Costa e Marcia Ramos e Silva
- 38 Peptídios, 391**
Tania Ferreira Cestari e Juliana Catucci Boza
- 39 Miotensores e Miorrelaxantes, 397**
Eloisa Leis Ayres
- 40 Fatores de Crescimento, 405**
Carolina Reato Marçon e Denise Steiner
- 41 Filtros Solares, 413**
Austin Liu e Henry W. Lim
- 42 Volumizadores e Preenchedores Tópicos, 421**
Carla Albuquerque e Elisete Crocco
- 43 Nanocosmecêuticos, 427**
Silvia Stanisquaski Guterres, Ruy Carlos Ruver Beck e Adriana Raffin Pohlmann
- 44 Água Termal, 437**
Sophie Seite e André Rougier
- 45 Vitaminas Tópicas, 443**
Mônica Manela-Azulay e Maria Claudia Almeida Issa
- 46 Adjuvantes Antioncogênicos, 451**
Ana Paula Lahoz Badiglian, Vanessa Lucília Silveira e Ana Maria Sortino-Rachou
- 47 Limpadores, 473**
Tatiana Basso Biasi
- 48 Enzimas Cosmecêuticas, 483**
André Vieira Braz e Thaís Harumi Sakuma
- 49 Células-tronco, 491**
Thaís Harumi Sakuma e Howard I. Maibach

Parte 5 Cosmecêuticos para Condições Especiais, 495

- 50 Acne, 497**
Adilson Costa, Martha Helena Campo e Patricia Troielli
- 51 Dermatite Atópica, 511**
Alessandra Torres Nogueira, Danielle Ioshimoto Shitara do Nascimento e Luciana Godói Corrêa Puga

- 52 Estrias de Distensão, 519**
Rosemarie Mazzuco e Taciana Dal'Forno Dini
- 53 Lipodistrofia Ginoide | Celulite, 527**
Doris Hexsel, Mariana Soirefmann e Manoela Donida Porto
- 54 Melasma, 533**
Denise Lage e Adilson Costa
- 55 Unhas, 541**
Roberta Nakamura, Edileia Bagatin, Andreia Pizarro Leverone e Lilia Ramos dos Santos Guadanhim
- 56 Periprocedimento Dermatológico, 547**
Luciana Takata Pontes, Arash Kimyai-Asadi e Fernanda Galhardo de Camargo Soares
- 57 Psoríase, 551**
Jackson Machado-Pinto e Michelle dos Santos Diniz
- 58 Rosácea, 555**
Aparecida Machado de Moraes, Vicente Torres Lozada, José Alfredo Soto Ortiz, Mariana Vásquez Ramírez e Raquel Cristina Tancsik Cordeiro
- 59 Alterações Capilares, 565**
Caroline Romanelli e Fernanda Cruz
- 60 Condições Perioculares, 577**
Elisangela Samartin Pegas Pereira

Parte 6 Cosmecêuticos em “Peles Especiais”, 583

- 61 Infância, 585**
Ana Carolina Belini Bazán Arruda e Lúcia Helena Fávaro de Arruda
- 62 Gravidez, 591**
Ciro Martins Gomes, Adilson Costa e Gilvan Ferreira Alves
- 63 Pele Masculina, 599**
Davi de Lacerda, Daphne Thioly-Bensoussan e Karen Burke
- 64 Idosos, 621**
Sílvia Marcondes Pereira e Juliana Mayumi Sumita
- 65 Pele Étnica, 641**
Mona L. S. Chiu
- 66 Região Genital, 651**
Maria Isabel Herane
- 67 Pele Oleosa, 659**
Cecilia Orlandi Jorquera
- 68 Pele Sensível, 665**
Vanesa Piquero-Casals, Astrid Castro-Castro e Jaime Piquero-Martin

Parte 7 Fatores Adjuvantes para o Sucesso dos Cosmecêuticos, 671

- 69 Embalagens, 673**
Renato Wakimoto
- 70 Futuro dos Cosmecêuticos, 679**
Keith Ertel, Russell Wyborski e Qian Zheng
- 71 Nutracêuticos, 693**
Amparito Bruera

Índice Alfabético, 703

Sumário Expandido

Parte 1 Bases para o Mundo dos Cosmecêuticos, 1

1 O Conceito de Cosmecêutico, 3

- Introdução, 4
- Cosmecêuticos: ser ou não ser, 4
- Possíveis mecanismos de ação dos cosmecêuticos, 4
- Comprovação científica de um cosmecêutico, 5
- Conclusão, 6
- Bibliografia, 6

2 Mercado Internacional de Cosmecêuticos, 7

- Introdução, 8
- Visão geral do mercado, 8
- Tendências, 10
- Papel dos cosmecêuticos na prática dermatológica, 11
- Conclusão, 11
- Bibliografia, 12

3 Aspectos Reguladores dos Cosmecêuticos, 13

- Introdução, 14
- Definições, regulamentadores e ciência: ampla discussão, 14
- Alegações dos produtos cosméticos e uso proposto, 14
- Normas regulamentadoras internacionais, 14
- Conclusão, 19
- Bibliografia, 19

4 Barreira Cutânea, 21

- Perspectiva histórica, 22
- Lipídios do estrato córneo, 22
- Lamelas intercelulares, 23
- Barreira antimicrobiana, 24
- Bibliografia, 25

5 Diferenças entre as Peles Masculina e Feminina, 27

- Introdução, 28
- Pele e hormônios, 28
- Epiderme, 29
- Derme, 31
- Hipoderme, 34
- Unhas, 34
- Cicatrização, 35
- Coloração da pele, 35

- Imunologia, 35
- Reações adversas medicamentosas, 36
- Psicopatologia, 36
- Conclusão, 36
- Bibliografia, 36

6 Patogênese do Envelhecimento Cutâneo, 39

- Introdução, 40
- O que é envelhecimento?, 40
- O que é envelhecimento cutâneo?, 40
- Envelhecimento cutâneo intrínseco, 41
- Envelhecimento cutâneo extrínseco, 41
- Conclusão, 44
- Bibliografia, 44

7 Morfofisiologia Capilar e Ungueal | Da Normalidade ao Envelhecimento, 47

- Introdução, 48
- Folículo piloso, 48
- Aparelho ungueal, 54
- Hipótese do encurtamento dos telômeros e o envelhecimento, 55
- Comparações entre o envelhecimento capilar e o ungueal, 56
- Conclusão, 56
- Bibliografia, 57

8 Tecnologias para a Obtenção de Matérias-primas Cosmecêuticas, 59

- Introdução, 60
- Desenvolvimento de cosmecêuticos, 60
- Rotas tecnológicas empregadas para o desenvolvimento de novas matérias-primas na cosmecêutica, 60
- Bibliografia, 65

9 Bases Físicas e Químicas dos Cosmecêuticos, 67

- Introdução, 68
- Visão físico-química no processo de desenvolvimento de produtos cosmecêuticos, 68
- Determinação dos parâmetros físicos e avaliação da estabilidade física de formulações cosméticas e cosmecêuticas, 70
- Aspectos químicos e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas e cosmecêuticas, 72
- Conclusão, 75
- Bibliografia, 75

10 Formas e Veículos Cosmecêuticos, 77

Introdução, 78
Formas farmacêuticas de uso tópico, 78
Veículos cosmecêuticos, 79
Formulações cosméticas e cosmecêuticas, 80
Interação veículo e pele, 82
Interação veículo e substâncias ativas |
Incompatibilidades, 83
Veículo: eficácia e segurança, 83
Formulação sensorial e percepção de eficácia, 84
Desenvolvimento tecnológico de veículos
cosmecêuticos, 86
Conclusão, 87
Bibliografia, 87

**11 Excelência no Manejo de
Matérias-primas Cosmecêuticas, 89**

Introdução, 90
Escolha de matérias-primas, 90
Produção magistral, 90
Fases do desenvolvimento de produtos
cosmecêuticos, 90
Produção industrial | Transposição de escala, 92
Evolução dos estudos de estabilidade dos
produtos, 92
Conclusão, 94
Bibliografia, 95

**12 Assinatura Genômica da Pele | A
Rota para Melhores Ingredientes
Coscêuticos, 97**

Introdução | Microarrays, expressão
gênica e pele, 98
Fundamentos do perfil de expressão gênica, 98
Perfil de expressão gênica de pesquisa | Amplo
impacto nos cuidados com a pele, 99
Compreensão da biologia da pele |
Envelhecimento e o efeito do meio ambiente, 100
Desafios técnicos, 103
Projeto experimental de microarray, 103
Futuro, 104
Conclusão, 104
Bibliografia, 104

**13 Cosmecêuticos e suas Interações
Moleculares | Receptores Toll-like e
Neuropeptídeos, 107**

Introdução, 108
Receptores toll-like, 108
Neuropeptídeos, 111
Conclusão, 115
Bibliografia, 115

14 Pele Sensível, 117

Pele sensível | Aspectos gerais, 118
Dados epidemiológicos e étnicos, 118
Investigação e diagnóstico da pele sensível, 120
Fórmula para pele sensível | Considerações, 121
Conclusão, 123
Bibliografia, 123

**Parte 2 Cosmecêuticos e sua
Interface Científica, 125****15 O Impacto Científico das Publicações
sobre Cosmecêuticos, 127**

Introdução, 128
Journal Citation Reports, 128
Cálculo do fator de impacto, 128
A dermatologia e o fator de impacto, 128
Fator de impacto para produção científica
sobre cosmecêuticos, 128
Conclusão, 129
Bibliografia, 129

**16 Metodologia Científica para Entender
Estudos sobre Cosmecêuticos, 131**

Introdução, 132
Aspectos éticos, 132
Formulação da pergunta, 132
Causalidade, 132
Principais delineamentos de estudos
quantitativos e semiquantitativos, 133
Medicina baseada em evidências, 134
Revisão sistemática, 134
Metanálise, 135
Esquema geral dos passos da pesquisa com
raciocínio indutivo, 137
Método qualitativo de pesquisa, 139
A lógica, os raciocínios dedutivo e indutivo e os
argumentos, 140
Pesquisa participativa | Lições de
antropologia, 141
Conclusão, 141
Bibliografia, 142

**17 Noções de Estatística e
Epidemiologia Clínicas, 143**

Introdução, 144
Princípios de epidemiologia e epidemiologia
aplicados à clínica, 144
Estatística clínica, 153
Conclusão, 159
Bibliografia, 159

18 Pesquisa Clínica, 161

Introdução, 162
Breve histórico da pesquisa, 162
ICH/GCP, 162
Definições de pesquisa clínica, 164
Estudos clínicos e os cosmecêuticos, 165
Regulamentação dos estudos com
cosmecêuticos no Brasil e no mundo, 165
Conclusão, 166
Bibliografia, 166

**Parte 3 Segurança e Eficácia dos
Coscêuticos, 167****19 Toxicologia dos Cosmecêuticos, 169**

Introdução, 170

Perigos e riscos associados ao uso de cosméticos e cosmecêuticos, 170
Ficha de segurança de produtos químicos (FISPQ), 173
Caracterização de risco, 176
Gestão de risco, 181
Conclusão, 183
Bibliografia, 183

20 Métodos Alternativos de Avaliação da Segurança dos Cosmecêuticos, 185

Introdução, 186
Elaboração, validação e aceitação legal dos métodos alternativos, 186
Desfechos de toxicidade para avaliação de segurança dos componentes de cosméticos, 187
Efeitos tóxicos tópicos, 188
Efeitos tóxicos sistêmicos, 194
Conclusão, 200
Bibliografia, 201

21 Avaliação de Segurança in Vivo em Cosmecêuticos, 207

Introdução, 208
Avaliação de segurança de um ingrediente cosmecêutico, 208
Avaliação de segurança de produto acabado, 209
Testes de avaliação clínica de segurança, 209
Regulamentação de testes de validação de segurança, 211
Conclusão, 211
Bibliografia, 211

22 Modelos in Vitro para Avaliação de Eficácia de Ingredientes Cosmecêuticos, 213

Introdução, 214
Principais técnicas utilizadas, 214
Entendendo o mecanismo para proposição de modelos in vitro, 216
Conclusão, 221
Bibliografia, 222

23 Métodos de Avaliação in Vivo dos Benefícios Clínicos dos Cosmecêuticos, 223

Introdução, 224
Reparo e umidificação da barreira cutânea, 224
Produtos antienvhecimento, 227
Produtos para redução da camada de gordura subcutânea e lipoescultura, 232
Filtros solares, 234
Tratamento da acne, 237
Conclusão, 238
Bibliografia, 240

24 Avaliação Clínica Objetiva por Métodos de Imagem, 243

Introdução, 244

Fotografia digital, 244
Ultrassonografia e técnicas interferométricas, 249
Ressonância nuclear magnética, 250
Colorimetria, 250
Profilometria óptica, 251
Histomorfometria, 253
Laserdopplerfluxometria, 253
Conclusão, 255
Bibliografia, 256

25 Microscopia Confocal, 259

Introdução, 260
Parâmetros de MCR da pele normal, 262
Parâmetros de MCR da pele acometida por dermatoses, 268
Conclusão, 270
Bibliografia, 271

26 Reações Adversas a Cosmecêuticos, 273

Introdução, 274
Epidemiologia das reações adversas aos cosméticos, 274
Principais tipos de reações adversas, 275
Diagnóstico das reações adversas por cosméticos e cosmecêuticos, 282
Conclusão, 283
Bibliografia, 283

27 Cosmetovigilância dos Produtos em Comercialização, 285

Introdução, 286
Um breve histórico das reações adversas a cosméticos, 286
Considerações sobre a vigilância de produtos cosméticos e cosmecêuticos no mercado, 287
O sistema de cosmetovigilância, 288
Conclusão, 294
Bibliografia, 294

28 Qualidade Microbiológica dos Produtos Cosmecêuticos, 295

Introdução, 296
Fontes de contaminação microbiana, 296
Limites de contaminação microbiana, 297
Consequências da contaminação, 298
Exigências do ponto de vista microbiológico, 298
Conservação de produtos | Agentes antimicrobianos, 298
Cosmetovigilância, 302
Conclusão, 302
Bibliografia, 303

Parte 4 Classes Cosmecêuticas, 305

29 Retinoides, 307

Introdução, 308
Farmacodinâmica dos retinoides, 308
O uso tópico dos retinoides, 309
Bibliografia, 313

30 Antioxidantes, 315

Introdução, 316
Prevenção do envelhecimento
com antioxidantes, 317
Conclusão, 321
Bibliografia, 321

31 Antiglicantes, 323

Introdução, 324
Processo de glicosilação não enzimática, 324
Produtos finais de glicação avançada, 324
Produtos finais de glicação e o envelhecimento
cutâneo, 325
Estresse oxidativo e proteínas, 326
Produtos finais da glicação avançada (AGE) e o
diabetes, 326
Estratégias para inibir a formação de AGE, 326
Conexão entre inflamação, açúcar e
envelhecimento, 328
Conclusão, 328
Bibliografia, 328

32 Ácidos Graxos, 329

Introdução, 330
Os AG e suas funções, 330
Bibliografia, 336

33 Cosmecêuticos Botânicos, 339

Introdução, 340
Valorização dos produtos naturais em
cosmética e em cosmecêutica, 340
Conceito, 341
Biossíntese vegetal, 341
Estruturas secretoras de espécies
vegetais, 342
Matéria-prima de ingredientes vegetais, 343
Botânica econômica, 344
Taxonomia de plantas cosméticas e
cosmecêuticas, 344
Ingredientes vegetais, 345
Produtos cosméticos e cosmecêuticos
orgânicos, 353
Conclusão, 354
Bibliografia, 354

34 Íons e Metais Cosmecêuticos, 357

Introdução, 358
Classificação dos metais, 358
Metais pesados em maquiagens e
cosmecêuticos, 361
Bioeletricidade e minerais, 362
Conclusão, 362
Bibliografia, 363

35 Hidroxiácidos, 365

Introdução, 366
Alfa-hidroxiácidos, 366
Beta-hidroxiácidos, 370
Poli-hidroxiácidos, 370
Biônicos, 371
Indicações clínicas dos hidroxiácidos, 372

Conclusão, 373
Bibliografia, 373

36 Hidratantes, 375

Introdução, 376
Mecanismos fisiológicos para a integridade da
barreira cutânea, 376
Xerose cutânea, 378
Classificação dos hidratantes, 378
Atuação biomolecular dos hidratantes, 381
Conclusão, 381
Bibliografia, 382

37 Microabrasivos, 385

Introdução, 386
Cosmecêuticos microabrasivos, 386
Conclusão, 390
Bibliografia, 390

38 Peptídios, 391

Introdução, 392
Peptídios | Indicações e usos, 392
Conclusão, 394
Bibliografia, 395

39 Miotensores e Miorrelaxantes, 397

Introdução, 398
Compostos tensores e firmadores, 398
Compostos miorrelaxantes, 402
Conclusão, 403
Bibliografia, 403

40 Fatores de Crescimento, 405

Introdução, 406
Fatores de crescimento no processo
de cicatrização, 406
Envelhecimento e cicatrização, 407
Tratamento da pele fotoenvelhecida, 407
Papel dos fatores de crescimento na reversão do
fotoenvelhecimento, 408
Fatores de crescimento como adjuvantes de
procedimentos, 409
Mecanismo de ação proposto para o
tratamento tópico com fatores de
crescimento, 409
Riscos associados aos fatores de
crescimento, 410
Tendências futuras, 410
Conclusão, 411
Bibliografia, 411

41 Filtros Solares, 413

Introdução, 414
Filtros solares, 414
Antioxidantes, 416
Análogo do hormônio estimulante de
melanócitos- α , 416
Controvérsias, 416
Vestuário, 417
Vidro, 418
Conclusão, 419
Bibliografia, 419

42 Volumizadores e Preenchedores**Tópicos, 421**

Introdução, 422
Alterações na pele envelhecida, 422
Cosméticos com efeitos volumizador e
preenchedor, 423
Conclusão, 426
Bibliografia, 426

43 Nanocosméticos, 427

Nanotecnologia | Definições e
generalidades, 428
Classificação das nanopartículas para uso
cosmético, 428
Aplicações em cosméticos, 429
Conclusão, 434
Bibliografia, 435

44 Água Termal, 437

Introdução, 438
Composição das fontes de água termal e suas
propriedades químicas e físicas, 438
Conclusão, 441
Bibliografia, 441

45 Vitaminas Tópicas, 443

Introdução, 444
Vitamina A, 444
Vitamina B, 445
Pantenol, 446
Vitamina C, 446
Vitamina E, 448
Vitamina K, 449
Conclusão, 449
Bibliografia, 449

46 Adjuvantes Antioncogênicos, 451

Introdução, 452
Carcinogênese, 452
Vitaminas e pró-vitaminas, 454
Compostos fenólicos, 459
Miscelânea, 466
Conclusão, 469
Bibliografia, 469

47 Limpadores, 473

Definição, 474
Surfactantes | Sabão natural × sabão
sintético, 474
Pele, 475
Limpadores nas diferentes fases da vida, 476
Limpadores nas diferentes dermatoses, 477
Cabelos, 478
Composição dos xampus, 478
Apresentações dos xampus, 480
Bibliografia, 481

48 Enzimas Cosméticas, 483

Introdução, 484
Oxidoredutases, 484
Enzimas proteolíticas, 485

Enzimas de reparo do DNA, 487
Transcriptase reversa, 488
Enzima metaloproteica, 488
Inibidores de metaloproteinase, 488
Conclusão, 489
Bibliografia, 490

49 Células-tronco, 491

Introdução, 492
Células-tronco e envelhecimento, 492
Células-tronco cutâneas adultas, 492
Tratamentos cutâneos com base em
células-tronco, 493
Conclusão, 493
Bibliografia, 493

**Parte 5 Cosméticos para
Condições Especiais, 495****50 Acne, 497**

Introdução, 498
Classes cosméticas para a abordagem
da AV, 498
Conclusão, 507
Bibliografia, 507

51 Dermatite Atópica, 511

Introdução, 512
Barreira cutânea na dermatite atópica, 512
Alterações genéticas que afetam a função de
barreira na dermatite atópica, 514
Higienizadores e limpadores na dermatite
atópica, 514
Hidratantes, 516
Conclusão, 517
Bibliografia, 518

52 Estrias de Distensão, 519

Introdução, 520
Bases fisiológicas e histológicas
das estrias, 520
Cosméticos, 522
Conclusão, 524
Bibliografia, 525

53 Lipodistrofia Ginoide | Celulite, 527

Introdução, 528
Tratamento tópico da celulite, 528
Tratamentos combinados, 530
Efeitos adversos, 530
Conclusão, 530
Bibliografia, 530

54 Melasma, 533

Introdução, 534
Abordagem despigmentante clássica, 534
Abordagem despigmentante de origem botânica
(natural), 535
Abordagem despigmentante alternativa, 538
Conclusão, 539
Bibliografia, 540

55 Unhas, 541

Introdução, 542
Tratamentos cosméticos e cosmecêuticos para as unhas, 542
Efeitos adversos do uso de onicocosmecêuticos, 544
Conclusão, 546
Bibliografia, 546

56 Periprocedimento Dermatológico, 547

Introdução, 548
Processo de cicatrização, 548
Cosmecêuticos, 548
Conclusão, 550
Bibliografia, 550

57 Psoríase, 551

Introdução, 552
Hidratantes, 552
Queratolíticos, 553
Outras substâncias, 553
Conclusão, 553
Bibliografia, 553

58 Rosácea, 555

Introdução, 556
Etiopatogenia e histogênese, 556
Manifestações clínicas, 557
Terapêutica cosmecêutica, 559
Conclusão, 562
Bibliografia, 563

59 Alterações Capilares, 565

Introdução, 566
Ativos cosmecêuticos capilares, 566
Bibliografia, 575

60 Condições Perioculares, 577

Envelhecimento da pele, 578
Envelhecimento intrínseco ou cronológico, 578
Fotoenvelhecimento, 578
Envelhecimento cutâneo x tabagismo, 578
Região orbitária, 578
Conclusão, 581
Bibliografia, 582

Parte 6 Cosmecêuticos em “Peles Especiais”, 583**61 Infância, 585**

Introdução, 586
Uso de cosmecêuticos no recém-nascido, 586
Uso de cosmecêuticos na infância, 587
Conclusão, 589
Bibliografia, 589

62 Gravidez, 591

Introdução, 592
Categorias cosmecêuticas, 592
Assuntos negligenciados no segmento de cosmecêuticos durante a gravidez, 596

Conclusão, 597
Bibliografia, 597

63 Pele Masculina, 599

Introdução, 600
Origem das diferenças da pele do homem, 600
Ingredientes ativos comuns com foco na pele masculina, 600
Propriedades do veículo dos cosmecêuticos para a pele masculina, 610
Acondicionamento e estratégias de comercialização de cosmecêuticos masculinos, 613
Tendências futuras dos cosmecêuticos para a pele do homem, 615
Conclusão, 616
Bibliografia, 616

64 Idosos, 621

Introdução, 622
Alterações estruturais na pele do idoso, 622
Abordagem da pele do idoso, 633
Conclusão, 639
Bibliografia, 639

65 Pele Étnica, 641

Introdução, 642
Pele étnica e pele caucasiana, 642
Uso de cosmecêuticos na pele étnica, 643
Conclusão, 649
Bibliografia, 649

66 Região Genital, 651

Introdução, 652
Cosmecêuticos para a região genital, 653
Conclusão, 658
Bibliografia, 658

67 Pele Oleosa, 659

Introdução, 660
Fisiologia da produção dos lipídios cutâneos, 660
A tecnologia por trás dos produtos para pele oleosa, 663
Conclusão, 664
Bibliografia, 664

68 Pele Sensível, 665

Introdução, 666
Manifestações clínicas, 666
Formulações cosméticas para peles sensíveis, 666
Tipos de utilização cosmecêutica, 667
Procedimentos dermocosméticos em peles sensíveis, 668
Cosméticos de correção | Princípios ativos utilizados em peles sensíveis, 669
Conclusão, 669
Bibliografia, 670

Parte 7 Fatores Adjuvantes para o Sucesso dos Cosmecêuticos, 671

69 Embalagens, 673

Introdução, 674
Importância da embalagem, 674
Embalagens no mundo dos cosmecêuticos, 676
Uso “educado” das embalagens, 676
Análise da reciclagem, 677
Conclusão, 678
Bibliografia, 678

70 Futuro dos Cosmecêuticos, 679

Introdução, 680
Novos ingredientes cosmecêuticos, 681
Imuno-histoquímica como instrumento para identificar ingredientes cosmecêuticos, 682

Técnicas de expressão genética para identificar novos cosmecêuticos, 685
Tendência futura | Assumir uma visão mais holística do processo de envelhecimento para identificar cosmecêuticos, 687
Conclusão, 688
Bibliografia, 689

71 Nutracêuticos, 693

Introdução, 694
Estresse oxidativo, 694
Estresse oxidativo e pele, 695
Antioxidantes, 695
Conclusão, 700
Bibliografia, 700

Índice Alfabético, 703



Tratado Internacional de
Cosmecêuticos



Parte 1

Bases para o Mundo dos Cosmecêuticos

1

O Conceito de Cosmecêutico

Adilson Costa

- Introdução, 4
- Cosmecêuticos: ser ou não ser, 4
- Possíveis mecanismos de ação dos cosmecêuticos, 4
- Comprovação científica de um cosmecêutico, 5
- Conclusão, 6
- Bibliografia, 6

► Introdução

Os cosmecêuticos representam uma classe de produtos em franca expansão do ponto de vista mercadológico. Acredita-se que 90% dos cosméticos vendidos em todo o mundo sejam, na realidade, cosmecêuticos.

Tornou-se categoria influente no mercado de cuidados com a pele e os fâneros, não só no âmbito de venda livre, mas também no prescritivo. Nos EUA, aproximadamente 35% dos dermatologistas receitaram cosmecêuticos em suas práticas clínicas; esses profissionais foram responsáveis por movimentar um mercado de US\$775 milhões em 2008, 13% maior que em 2007. Para 2012, espera-se um crescimento de 17%. Pela procura espontânea, ou seja, busca direta por parte do paciente, sem endosso médico, percebe-se que 40% das vendas foram de produtos cujo apelo era o rejuvenescimento (em 2004, as vendas espontâneas foram em torno de US\$152 milhões; em 2009, de US\$265 milhões; para 2014, projetam-se US\$385 milhões). Das categorias cosmecêuticas mais vendidas, os hidratantes representam 33% das vendas, os produtos para os olhos, 14% e os limpadores, 13%.

Com base nesses dados, pode-se dizer que a trajetória mundial dos cosmecêuticos já se consagrou como um caminho sem volta: há mercado que os comporta, médicos que os prescrevem, pacientes que os solicitam e consumidores diretos que os buscam nos mais variados pontos de venda. No entanto, cabe aos dermatologistas fomentar a produção científica de alta qualidade para esses produtos. Somente assim eliminam-se ilhotas de ceticismo que, porventura, ainda perdurem ao redor desses produtos.

O Dr. Albert M. Kligman é considerado o pai dos cosmecêuticos. Precisamente em 1984, durante uma conferência, ele usou pela primeira vez o termo que, hoje, é utilizado no vocabulário comum. Mesmo assim, o termo cosmecêutico ainda é pejorativamente desencorajado e renegado pelas normas reguladoras na maioria dos países. No Japão, contudo, sua existência já é um pouco mais aceita, tirando-os da “clandestinidade”; ali, eles se enquadram em uma categoria à parte, os chamados “quase drogas”.

Por todo o mundo, vários outros sinônimos foram criados para manter acesa a chama de sua existência e reconhecimento, como dermacêuticos, ativos cosméticos, cosméticos funcionais e dermocosméticos. No entanto, eles representam apelos de mercado, interesses de posicionamentos comerciais, sem promover, depreciar ou aprimorar o clássico conceito de Kligman: os cosmecêuticos.

► Cosmecêuticos: ser ou não ser

Historicamente, na grande maioria dos países, podem-se classificar os produtos tópicos em duas categorias estanques: os cosméticos e os medicamentos. Tal classificação é influência da Food and Drug Administration (FDA), a qual se baseia em um documento datado de 1938 e aprovado pelo Congresso norte-americano.

Segundo as normas americanas, os cosméticos seriam substâncias inerentes à pele, que não ocasionariam mudanças estruturais nem funcionais quando em contato com ela. Nos EUA, cosméticos são produtos destinados a embelezar e melhorar a aparência, sem necessidade de comprovação de eficácia e segurança antes de irem ao mercado. Segundo

as normas da FDA, contudo, os fármacos são produtos cuja intenção é aliviar, prevenir ou tratar doenças, com necessidade de comprovação de segurança e eficácia prévias ao seu registro e comercialização.

No Brasil, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os cosméticos são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano (pele, cabelos, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosa oral), com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-lo, perfumá-lo, alterar sua aparência, corrigir odores, protegê-lo ou mantê-lo em bom estado. Por questões regulatórias, esses produtos precisam comprovar, ao menos, a sua segurança para requererem registro e autorização de comercialização.

Ao longo dos anos, com o advento de técnicas laboratoriais (*in vitro*, *ex vivo* e até mesmo *in vivo*), corroborados pela própria constatação da prática clínico-dermatológica, percebeu-se que não existem produtos totalmente inertes quando em contato com a pele. Todos os produtos provocam alterações cutâneas, em maior ou menor intensidade. Não existe produto verdadeiramente inerte.

De modo anedótico, Dr. Kligman cita a água que, sob oclusão de algumas horas na pele normal, acarreta o espessamento da camada córnea, descamação corneocítica, liberação de citocinas inflamatórias, citotoxicidade às células de Langerhans e aos queratinócitos, aumento da permeabilidade transepidermica, aumento do fluxo sanguíneo dérmico, entre outras mudanças. Por isso, a água seria classificada como fármaco ou como um cosmético (Figura 1.1)? Se a água, sabidamente, inócua acarreta tudo isso, o que seria dos produtos “cosméticos” que, além de água, podem ter dezenas de substâncias, formando composições mirabolantes e que, clinicamente, causam alterações visíveis a olho nu? Seria a alquimia uma nova categoria de produtos?

De acordo com Kligman, uma terceira categoria de produtos deveria ser criada, a fim de se resolver essa zona cinzenta na qual alguns produtos estão enclausurados. Tal categoria estaria estabelecida entre os fármacos e os cosméticos. Essa classe de produtos seria, portanto, híbrida, intermediária entre esses dois polos: alguns produtos, segundo sua função sobre as estruturas cutâneas, estariam mais voltados para os cosméticos; outros, para os fármacos.

Essa classificação, no entanto, passa uma interpretação equivocada e perigosa de que um cosmecêutico é um fármaco pouco ativo ou um cosmético não tão inerte. Mais perigosa ainda é a menção feita por alguns autores de que se trata de um produto cosmético que exerce um benefício terapêutico farmacêutico, mas não necessariamente um benefício terapêutico biológico.

Cosmecêutico pode ser definido como um produto de uso tópico que, em contato com a pele, anexos cutâneos e mucosas, pode ocasionar mudanças estruturais e/ou funcionais ao órgão em questão, sem a pretensão terapêutica, mas com a possibilidade preventiva, não restrito exclusivamente ao embelezamento.

► Possíveis mecanismos de ação dos cosmecêuticos

Os cosmecêuticos podem ser classificados, principalmente, por meio do objetivo clínico a ser atingido; os capítulos deste livro demonstram as funções possíveis atribuídas a esses produtos. Contudo, podemos imaginar que tais objetivos podem

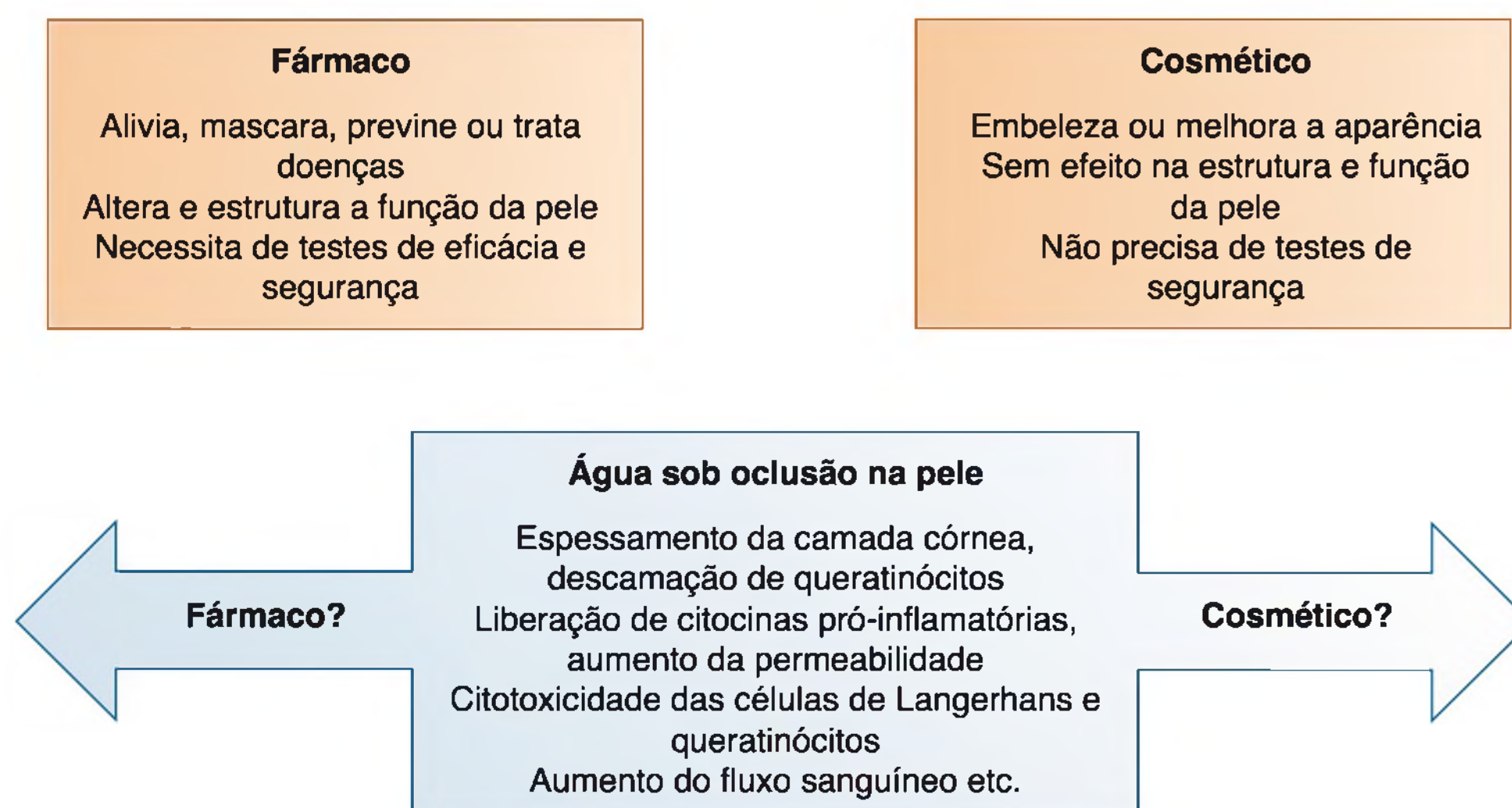


Figura 1.1 O dilema da água, segundo as normas regulatórias norte-americanas: fármaco ou cosmético?

ser mutantes, dependendo não só do apelo mercadológico dado pelas empresas que os comercializam, mas, principalmente, do modismo cultural de determinada época.

Uma classificação lógica e pouco mutável é aquela dependente dos mecanismos de ação básicos pelos quais um cosme-cêutico poderá atuar. Aqui, cabe deixar claro que um mesmo produto poderá apresentar um ou mais desses mecanismos, o que não o promoverá, obrigatoriamente, a uma categoria superior a outro que tenha apenas uma atividade. O que vale é a capacidade do produto em atuar e desempenhar sua função, de acordo com a necessidade a ele atribuída (Figura 1.2).

► Provação científica de um cosmecêutico

À luz de seus mecanismos de ação, pode-se assumir que, para um cosmecêutico agir como deve, ele precisa ter sua atua-

ção não circunscrita à camada córnea; mas atravessá-la. Assim como qualquer produto de uso tópico, um cosmecêutico, para ser ativo, deve respeitar os princípios da dermatofarmacocinética descritos a seguir:

- Dissolução da substância ativa no veículo em questão
- Cobertura completa da superfície epidérmica quando aplicado
- Partição (solubilização) da substância ativa através do estrato córneo
- Permeação da substância ativa através de toda a espessura da camada córnea
- Partição no componente hidrolipídico epidérmico
- Migração por toda a epiderme e derme
- Possibilidade de remoção por transportes metabólico ou vascular.

Com base nesses princípios, ensaios clínicos são necessários para atestar sua eficácia, muito além de seu apelo sensorial exclusivo. No passado, percebia-se uma fragilidade muito grande na metodologia desses estudos e na confiabilidade estatística dos resultados obtidos. Atualmente, são necessárias, além do seguimento de padrões químicos, físicos e de estabilidade, comprovações da idoneidade de segurança de uso e, de interesse não só médico, mas, principalmente, do consumidor, os atributos de eficácia.

Nos últimos anos, porém, cada vez mais nos deparamos com ensaios clínicos duplos-cegos, placebo-controlados e com resultados validados do ponto de vista estatístico. Isso é sugerido, em algumas condições cutâneas, como a rosácea, em que apenas o uso de veículos tópicos exclusivos (frequentemente, uma mistura de água, conservantes e estabilizantes de fórmula) pode ser tão eficaz quanto o uso de princípios ativos de benefício clinicamente comprovado. Assim, os testes clínicos com cosmecêuticos devem ter um tempo suficiente para distinguir se os resultados são exclusivos dos veículos (os quais, inclusive, são um excelente modelo de placebo de um estudo cosmecêutico) ou se decorrentes dos princípios cosmecêuticos propriamente ditos; em média, essa diferença só aparece após o 3º mês de comparação.

Métodos não invasivos são capazes de confirmar os resultados clínicos obtidos a partir dos mecanismos de ação prometidos pelos produtos. Com a utilização desses métodos,

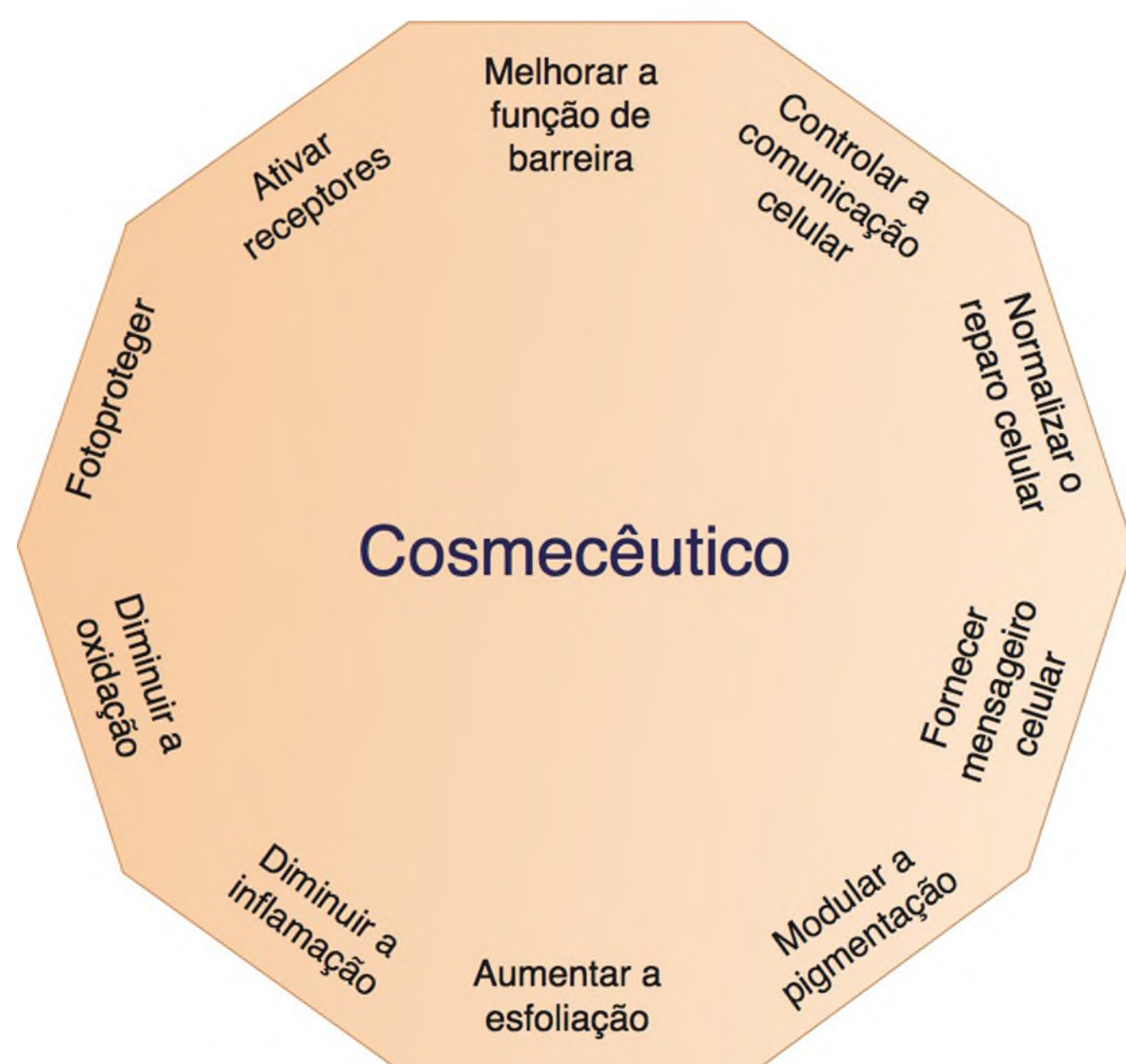


Figura 1.2 Mecanismos de ação básicos dos cosmecêuticos.

resultados básicos de eficácia, tais como perda de água transepidérmica, elasticidade cutânea, hidratação da camada córnea e mudanças do pH cutâneo. No entanto, sempre que possível, devemos lançar mão da biopsia de pele para assegurar as respostas obtidas e comprová-las. Assegura-se, assim, que os produtos em questão não estão restritos às teorias dos mecanismos de ação propostos, mas, desempenham-nas em sua totalidade.

► Conclusão

Os cosmecêuticos são uma realidade e já ocupam um espaço de destaque no arsenal prescritivo dermatológico. Atualmente, vivemos um bombardeio muito grande de promessas e opções prescritivas, porém é preciso conhecer aquilo que será indicado para os pacientes.

Observar a origem desse produto, avaliar os resultados clínicos propostos e publicados, atentar para as concentrações disponíveis dos princípios ativos e, principalmente, orientar com clareza o regime terapêutico a seguir são o sucesso de uma prescrição cosmecêutica. Respeitar os limites dessa categoria, sabendo discernir até quando usar um cosmecêutico e quando abrir mão de seu uso em prol de um medicamento dermatológico (a tretinoína tópica é um exemplo clássico) é o rigor científico e clínico que nos difere na prática clínica diária.

► Bibliografia

- Brody HJ. Relevance of cosmeceuticals to the dermatologic surgeon. *Dermatol. Surg.* 2005; 31(7): 796-8.
- Choi CM, Berson DS. Cosmeceuticals. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2006; 25(3): 163-8.
- Draelos ZD. The cosmeceutical conundrum. *J. Cosm. Dermatol.* 2005; 4: 149-50.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2003; 11: 219-27.
- <http://digital.ipcprints.com/publication/?i=62987&pre=1&p=63> [Acessado em 23 de junho de 2011].
- <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/html/pag01.htm> [Acessado em 23 de junho de 2011].
- Kligman A. The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol. Surg.* 2005; 31(7Pt2): 890-1.
- Kligman AM. Cosmeceuticals as a third category. *Cosm. & Toil* 1995; 113: 33-8.
- Kligman AM. O que são cosmecêuticos. In: Draelos ZD, Dover JS. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005, p. 1-2.
- Kligman D. Cosmeceuticals. *Dermatol. Clin.* 2000; 18(4): 609-15.
- Millikan LE. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clin. Dermatol.* 2001; 19: 371-4.
- Neher JO. Cosmetics by prescription. *J. Farm. Pract.* 1989; 29(5): 534-6.
- Rokhsar CK, Lee S, Fitzpatrick RE. Review of photorejuvenation: devices, cosmeceuticals, or both? *Dermatol. Surg.* 2005; 31: 1166-78.
- Sadick NS. Cosmeceuticals. Their role in dermatology practice. *J. Drugs Dermatol.* 2003; 2(5): 529-37.
- Thornfeldt CR. Cosmeceuticals: separating fact from voodoo science. *SKINmed.* 2005; 4: 214-220.
- Vermee BJ, Gilchrist BA. Cosmeceuticals. A proposal for rational definition, evaluation and regulation. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 337-40.
- [No authors listed]. Cosmeceuticals. A reality check on antiwrinkle products. *Mayo Clin. Womens Health source Source.* 2007; 11(6): 1-2.

2

Mercado Internacional de Cosmecêuticos

Debi Rogers Nahigyan

- Introdução, 8
- Visão geral do mercado, 8
- Tendências, 10
- Papel dos cosmecêuticos na prática dermatológica, 11
- Conclusão, 11
- Bibliografia, 12

“Quase desde o momento do nascimento, cada um de nós é julgado, silenciosa, inconsciente e quase instantaneamente, com base na combinação de características conhecida como atração física”. (Patzner, 2008.)

► Introdução

Embora o termo cosmecêutico não seja reconhecido pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) nem por muitas outras agências regulamentadoras, ele remete a um mercado crescente, com comprovada resiliência, mesmo em tempos de economia fraca.

Existem diferenças evidentes em determinados mercados no que se refere à demanda por alguns produtos; isto é, a necessidade de tratamento e os aprimoramentos no aspecto da pele estão, muitas vezes, relacionados com as preferências culturais e o tipo de pele do paciente. Em contrapartida, em toda região há fatos comuns, estabelecidos pelo *marketing* bem-sucedido: compreender os motivos do paciente, promover “intervenção precoce”, orientar sobre o processo de envelhecimento e as expectativas de conduta.

É fundamental conhecer o que o paciente considera sua maior necessidade. “Intervenção precoce” significa orientar o paciente a iniciar uma rotina de bons cuidados da pele quando jovem (em sua terceira década de vida), antes que a primeira ruga ou evidência de fotoenvelhecimento apareça. Os pacientes também precisam conhecer como ocorre o envelhecimento para que compreendam que determinados fatores extrínsecos, que são os fatores contribuintes essenciais para o envelhecimento precoce, sejam evitáveis com precauções apropriadas, tais como aplicação de protetor solar e uso de antioxidantes.

O mercado de cosmecêuticos é o segmento de produtos de cuidados pessoais que mais cresce no mundo. Essa ascensão tem sido promovida por uma população em envelhecimento, por consumidores que entram no mercado em idades mais jovens, pelo aumento da conscientização por meio do apelo da mídia, especialmente as redes sociais que exaltam o valor da imagem jovem e saudável e de elementos modernos e tecnologia avançada que realmente apresentam resultados.

É crescente a quantidade de pessoas que deseja uma aparência mais saudável e mais jovem. Na maioria dos países, há indivíduos que, cada vez mais precocemente, sentem-se pressionados a manter uma aparência jovial como maneira fundamental de se manterem ativos social e profissionalmente. À medida que a expectativa de vida aumenta, o mesmo acontece com essa pressão. Em um estudo intitulado *Women's perceptions and use of anti-aging products*, de Muise e Desmarais (2010), as mulheres descreveram o envelhecimento como “perda de energia e de vitalidade”, juntamente com outras alterações emocionais.

Quando os cosméticos foram definidos pela primeira vez pelas agências regulamentadoras, os produtos promoviam apenas modificação cosmética temporária, como, por exemplo, o batom. Desde a definição original de cosméticos, a indústria tornou-se muito mais sofisticada em suas abordagens, formulações e bases científicas. Embora existam muitos exemplos de ação meramente cosmética, os fabricantes mais bem-sucedidos de cosmecêuticos pesquisaram o processo de envelhecimento e transformaram esse conhecimento em formulações que podem fazer diferença no âmbito celular.

Dependendo da definição, ou seja, o que se engloba na categoria de antienvelhecimento facial (quais produtos e marcas específicos e quais canais de vendas), as empresas de pesquisa citaram um valor de mercado em torno de US\$3,2 bilhões (Kline, *Global Skin Care*, 2009) a US\$115,5 bilhões (*Global Industry Analysts, Anti-Aging Products Market Report*, 2010). Embora os relatórios de pesquisa variem no que se refere à dimensão desse mercado, o fato consistente é que ele é muito grande, vale bilhões e continua a crescer.

O médico que prescreve é o menor canal de vendas de cosmecêuticos (US\$585 milhões em 2010) de acordo com o relatório de fevereiro de 2011 da *Medical Insights*. Kline, que determina as vendas da *Global Professional Skin Care*, afirmou na sua 2010 *Global Market Analysis* que a importância da prescrição médica cresceu nas áreas onde a Kline atribuiu aos consumidores confiança no conhecimento dos médicos. Projeta-se que o peso da prescrição médica aumentará 11,9% ao ano até 2014, de acordo com a *Medical Insight, Inc.*

Dois dos maiores segmentos de venda de cosmecêuticos prescritos por médicos são os produtos clareadores da pele e para os cílios. Em 2009, a venda de produtos clareadores da pele foi estimada em US\$87 milhões e as vendas globais de produtos para os cílios prescritos por médicos foram estimadas em US\$102,7 milhões. Até 2014, a *Medical Insight* estima que esse setor emergente de produtos para os cílios cresça 37,8% ao ano, em parte por causa da maior conscientização do consumidor (que resulta do aconselhamento dado a eles) e da comunicação pela internet em *websites* como Twitter, Facebook e YouTube. O *marketing* direto, que inclui internet, *infomercials* e *shopping network* domiciliar, também é um dos canais de venda que mais cresce.

► Visão geral do mercado

Os cosmecêuticos ainda são a opção mais popular para melhorar o aspecto da pele ou retardar o envelhecimento. Os dois mercados de crescimento mais rápido são América Latina, sobretudo Brasil, e Ásia-Pacífico, mais notavelmente China. Segundo o relatório *Medical Insights 2010*, a Ásia e a América Latina apresentarão o maior crescimento até 2015, e estima-se que o crescimento será de 14,4%. De acordo com o relatório da *Global Industry Analyst*, a região Ásia-Pacífico é responsável pela compra das marcas mais caras (Tabela 2.1).

O crescimento é impulsionado por uma população mundial mais idosa, pelo desejo de preservar a juventude e pelos avanços e inovações na área de produtos cosméticos que prometem ao consumidor proteção e retardo do aparecimento dos sinais de envelhecimento. Os líderes desse comércio são Avon®, Beiersdorf®, Chanel S.A., Christian Dior®, Elizabeth Arden®, Estee Lauder®, Guinot®, Johnson & Johnson®, La Roche-Posay®, L’Oreal®, Procter & Gamble®, e Shiseido®.

As preferências em relação aos produtos e às vendas de produtos específicos para a pele realmente variam de uma região para outra, com base em questões culturais, normas regulamentadoras e tipo de pele. Nos países asiáticos, como a China, a Coreia e o Japão, por exemplo, as vendas de produtos que clareiam e igualam o tom da pele são maiores, embora a demanda global seja significativa em todas as regiões. Em todos os mercados, os produtos de limpeza, os produtos para olhos e os hidratantes são os cosmecêuticos mais vendidos (Figura 2.1).

Tabela 2.1

Vendas globais de produtos faciais, de acordo com os principais países.

Região/país	Valores*		Alteração (%)
	2007	2008	
Ásia			
Japão	10.011	10.100	0,9
China	3.746	4.270	14,0
Índia	302	337	11,6
Todos os outros	6.300	6.604	4,8
Total	20.359	21.311	4,7
Europa			
França	2.184	2.214	1,4
Reino Unido	1.269	1.340	5,6
Itália	1.345	1.354	0,7
Alemanha	1.356	1.371	1,1
Espanha	872	914	4,8
Rússia	618	700	13,3
Todos os outros	2.258	2.362	4,6
Total	9.902	10.255	3,6
América do Norte			
EUA	5.491	5.616	2,3
Canadá	650	676	4,0
Total	6.141	6.292	2,5
América Latina			
Brasil	805	973	20,9
Todos os outros	945	1.140	20,6
Total	1.750	2.113	20,7
Todos os outros	572	600	4,9
TOTAL	38.724	40.571	4,8

Fonte: Euromonitor, 2009. * Valores em dólares americanos (milhões).

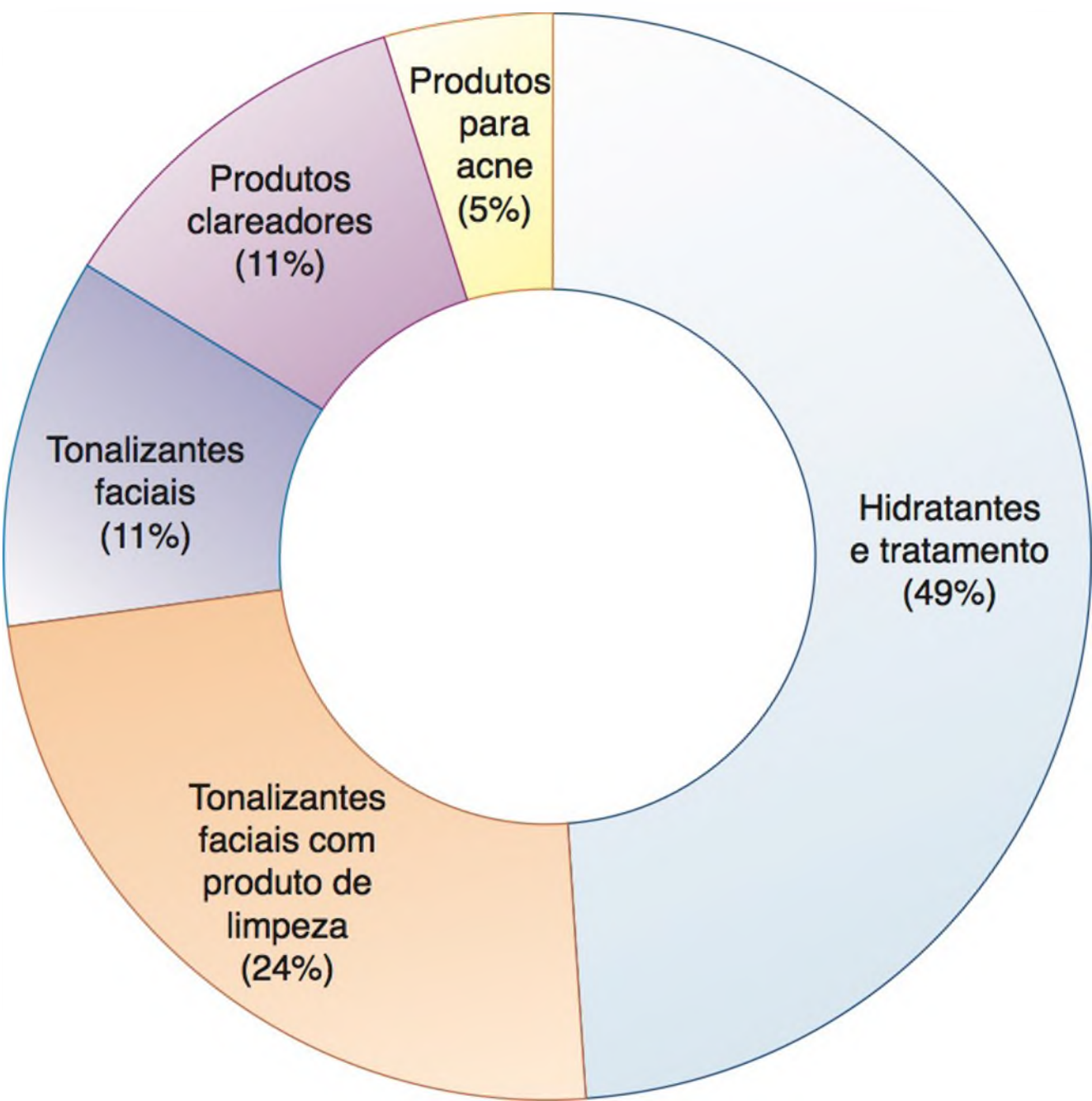


Figura 2.1 Vendas globais de produtos faciais de acordo com o tipo. Fonte: Kline, Global Professional Skin Care Sales, 2009.

Há preocupações distintas que levam os consumidores a procurarem um cosmecêutico. Na Tabela 2.2 estão descritas as queixas que, segundo a pesquisa da *Mintel Research* sobre cosmecêuticos, levam uma mulher de 40 anos de idade ou mais a considerar o uso de um cosmecêutico. Quase 80% das mulheres que apresentam essas queixas compram um produto facial; não surpreende que as principais queixas sejam linhas finas e rugas.

Além disso, a pesquisa da *Mintel* constatou que, embora muitas mulheres realmente iniciem seus esforços antienvhecimento básicos antes da quarta década de vida, elas experimentam mais produtos depois dos 40 anos de idade. A motivação fundamental é a prevenção de lesão cutânea adicional ou futuro envelhecimento e a lesão cutânea atual. *Mintel* verificou que 69% das mulheres com mais de 40 anos de idade começaram a usar produtos antienvhecimento para reparar lesão atual e 64% foram motivadas a comprar produtos antienvhecimento para retardar o envelhecimento, enquanto 60% compraram esses produtos para se proteger do futuro envelhecimento.

Não é surpreendente que os médicos e os pacientes desejem que um produto, além de ser eficaz, também apresente textura, odor e embalagem adequados. No último ano, outras tendências surgiram de acordo com o *Medical Insight* e o *Global Analysts*: compra de produtos com múltiplos efeitos benéficos, de tamanhos e preços menores. Visto que as marcas mais baratas estão alardeando os mesmos efeitos das marcas profissionais mais caras, a confusão pode levar o consumidor a tentar primeiro um produto mais acessível. Em resposta, alguns fabricantes estão vendendo suas formulações (ou formulações semelhantes) em vários tipos de mercados.

Cada vez mais os pacientes buscam esquemas simples que incluam produtos com mais de um efeito benéfico, como, por exemplo, um creme para a região dos olhos que clareie as olheiras e também minimize as linhas finas periorbitárias, ou cremes hidratantes que tornem a pele mais exuberante e reduzam as linhas finas.

Assim como os mercados variam um pouco em termos de preferências de produtos e necessidades primárias de tratamento facial, o canal de compra dos consumidores também o faz de acordo com a região. Em muitos países as farmácias são a principal escolha dos consumidores, e, em alguns mercados, como no Brasil, o canal de venda é híbrido, ou seja, o médico costuma ser a fonte primária de recomendação de um produto para a pele, além de o paciente comprar, também, outros produtos em uma farmácia de bom padrão.

Em quase todos os países a opinião do médico é, com frequência, procurada em primeiro lugar, mas isso não impede que um produto para a pele seja comprado em uma farmácia

Tabela 2.2

Queixas: percentual de mulheres com 40 anos de idade ou mais.

Linhas finas e rugas	58%
Olheiras	46%
Pele flácida	44%
Pele muito ressecada ou muito oleosa	33%
Hiperpigmentação	31%
Pele sem brilho	26%
Textura áspera	25%

Fonte: *Mintel Research*, 2010.

especializada em que haja uma representante das principais marcas ou uma consultora de beleza. O negócio de cosmecêuticos impulsionado por médicos está crescendo em torno de 8 a 9% ao ano, de acordo com a pesquisa Kline. A comercialização direta, que inclui canais como *shopping networks*, *informationals* e internet, está se tornando cada vez mais popular em muitos países (Figura 2.2). Em suma, as farmácias representam um importante canal de venda de cosmecêuticos em todo o mundo. Nos EUA, a comercialização direta e a prescrição por médicos são os segmentos que mais crescem, enquanto na Europa houve um aumento substancial dos *spas* como fonte de tratamento e compra de cosmecêuticos.

► Tendências

Existem algumas tendências dignas de nota que surgiram especialmente em 2010. Primeiro, pacientes mais jovens estão procurando informações sobre produtos antienvhecimento. Esses são os pacientes que, cada vez mais, estão sendo conscientizados pelas mídias sociais de que existem meios de retardar ou evitar os sinais de envelhecimento.

Os fabricantes de cosmecêuticos estão acelerando a entrada de consumidores mais jovens no mercado de produtos antienvhecimento ao enfatizar: “Você é jovem e seu rosto reflete isso; portanto, aproveite seu tempo para se manter assim!” (*New Beauty*). Em vez de buscar “reparos”, os mais jovens desejam evitar o aparecimento da primeira ruga o máximo que puderem. Em resposta a isso, um número cada vez maior de médicos recomenda não apenas um filtro solar, mas também a aplicação de um antioxidante. Além disso, os retinoides continuam sendo populares.

A influência das mídias sociais aumentou consideravelmente, visto que os consumidores podem acessar vários *sites* de produtos de beleza para obter informações. *Websites*, como o *beautypedia.com*, tornam possível que os consumidores compartilhem opiniões e dúvidas no YouTube. Um estudo apresentado na International HBA Expo (2010), em Nova York, sugeriu que a internet é, atualmente, o primeiro lugar em que os consumidores procuram informações sobre opções antienvhecimento, e esses mesmos consumidores aceitam conselhos de pessoas desconhecidas no YouTube. Um número cada vez maior de médicos tem *sites* para fornecer informações e produtos aos consumidores.

Embora um estudo realizado nos EUA em 2010 (*Prevention Magazine's Antiaging Report*) tenha mostrado que um número maior de mulheres tenta comprar produtos mais baratos, o crescimento dos produtos profissionais (*premium*) é, ainda, enorme, e, em alguns países, alcança a casa dos dois dígitos. Nesse mesmo estudo, verificou-se que 44% das mulheres com 25 a 44 anos de idade gastariam até 10% de suas reservas financeiras para terem uma aparência mais jovem e que 26% das mulheres com 45 anos de idade ou mais gastariam até 10% de suas economias para não parecerem mais velhas.

Embora não seja uma tendência, um fato surgiu nos últimos anos em decorrência dos problemas econômicos em todo o mundo: os cosmecêuticos antienvhecimento parecem ser “à prova de recessão econômica”, a qual gerou uma tendência de os consumidores demandarem mais e desejarem um preço mais baixo. Em estudo da empresa de consultoria McKinsey, 18% dos consumidores trocaram, no ano anterior, um produto por um similar mais barato; 46% dos que fizeram essa troca acreditam que o produto mais barato seja tão bom ou melhor que o da marca mais dispendiosa. Na mesma pesquisa, os consumidores informaram o desejo por um produto, como já foi mencionado, que apresentasse mais de um efeito benéfico.

Ingredientes inovadores e melhores testes científicos estão se tornando mais evidentes nas novas formulações comerciais. Novos peptídeos, agentes herbáceos naturais, células-tronco, dentre outras novas categorias de compostos, estão sendo incorporados aos cosmecêuticos com resultados interessantes, comprovados *in vivo* e *in vitro*.

As empresas estão reconhecendo os benefícios de associar cientistas e médicos na discussão sobre as maneiras de se abordar os agentes antienvhecimento e a saúde da pele. Esses debates sobre os achados mais recentes em termos de ingredientes e dos mecanismos de envelhecimento (até o nível genômico) têm sido realizados por um número maior de companhias farmacêuticas. Como exemplo, a L’Oreal® e a Procter & Gamble® já investiram grandes quantias nesses debates científicos. É provável que essa tendência aumente na medida em que as grandes empresas farmacêuticas confirmam mais atenção a esse segmento em rápido crescimento da categoria de produtos de higiene pessoal.

O mercado de cosmecêuticos está se tornando muito fragmentado, e isso provoca confusão no consumidor. Constatou-se que o motivo para os consumidores procurarem a opinião do dermatologista é o desejo de esclarecimentos a

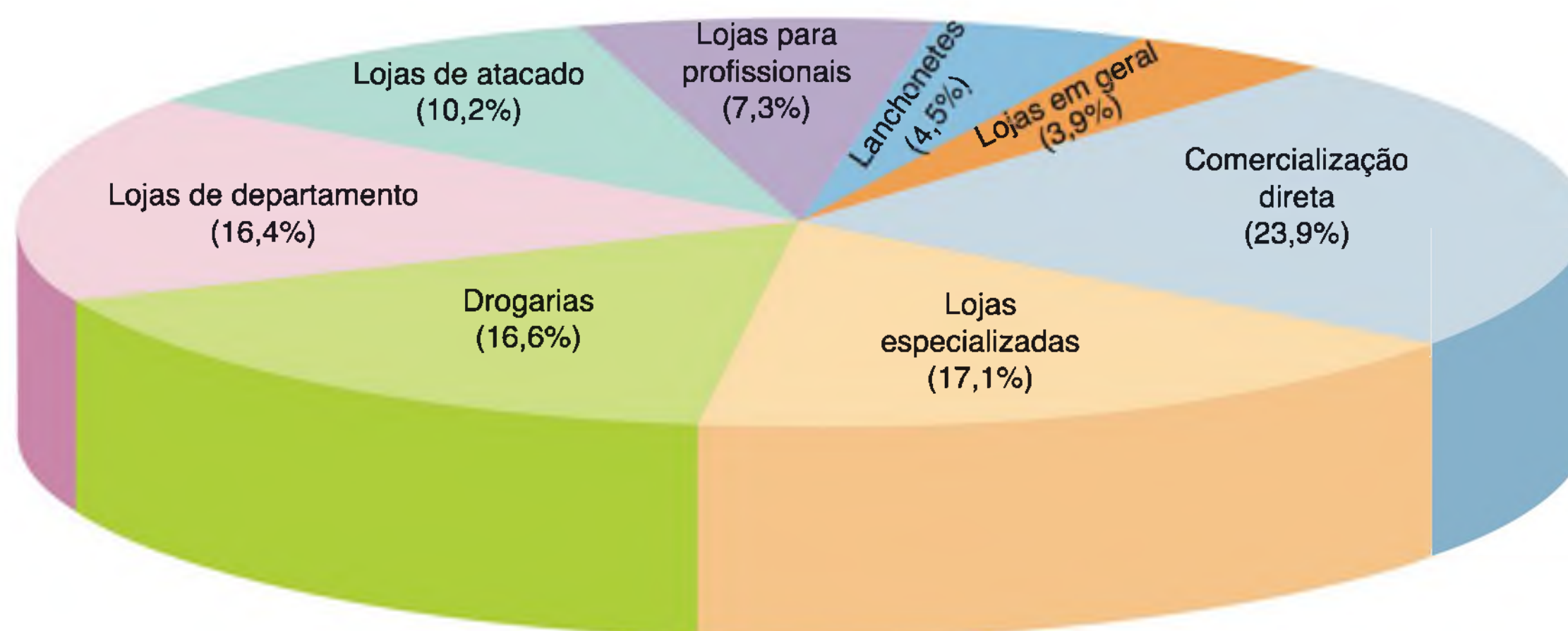


Figura 2.2 Vendas globais por canal de compra de tratamentos faciais. Fonte: Kline Market Research, 2008.

respeito dos produtos. Em estudo realizado pela American Academy of Dermatology, 94% das mulheres declararam que se sentiam confusas em relação aos tratamentos de antienvhecimento. Isso pode ser explicado pelo excesso de produtos: mais de 60 novos produtos de “clareamento” foram lançados no mercado em 2010.

Outra tendência emergente é o mercado masculino. Tradicionalmente, a utilização de cosmecêuticos nesse público tendia a ser suprida por meio das compras femininas, os homens usavam produtos comprados por suas parceiras. Atualmente, existem mais produtos direcionados especificamente para o público masculino, tais como produtos antienvhecimento, produtos para barbear e filtros solares não comedogênicos. Com frequência, os homens hesitam em perguntar sobre produtos antienvhecimento, e essa é uma excelente oportunidade para os dermatologistas orientarem esse público em processo de crescimento.

Um elemento em comum a todos os inquéritos mundiais é a importância do suporte de um dermatologista para um determinado produto. Os consumidores desejam saber o que os dermatologistas pensam a respeito de um produto e, além disso, querem saber se os médicos já testaram o produto e se recomendam seu uso.

► Papel dos cosmecêuticos na prática dermatológica

Os cosmecêuticos se tornaram um componente essencial no cuidado da pele. Cada vez mais mulheres informam que não é apenas a busca da beleza que as leva a procurar bons tratamentos cutâneos e de antienvhecimento, mas, sim, a simples vontade de cuidar de sua pele.

Há numerosos estudos que exploram as atitudes em relação à abordagem do envelhecimento, e as conclusões são muito parecidas: as pessoas consideram o rosto e a aparência física um “cartão de visitas”, visto que podem influenciar em como serão recebidas e julgadas. Em todo o mundo, seja por causa de Hollywood, da pressão da mídia ou simplesmente de valores da sociedade, existe uma vantagem bem definida em se parecer saudável e jovem.

Os cosmecêuticos não são usados somente para fins estéticos. A pele envelhecida não é necessariamente saudável, e esses produtos constituem uma maneira não invasiva de mitigar os efeitos do tempo e do ambiente. É crescente a quantidade de pessoas que encara os cuidados com a pele da face como algo semelhante a outros cuidados com o corpo, como a prática de exercícios físicos e a higiene oral. Percebe-se que a pele precisa de cuidados e que existem estágios diferentes de cuidado; esses estágios colocam o dermatologista na posição singular de ajudar o paciente a fazer o melhor possível em cada etapa. A maioria dos pacientes está ávida por informação sobre como envelhecemos, como a pele se modifica e quais são os tratamentos disponíveis. É importante explicar como envelhecemos. A indústria de cosmecêuticos e de produtos de higiene pessoal sobrevive graças à ideia de que existe um agente antienvhecimento mágico. Uma pesquisa recente da Mintel constatou que 69% dos consumidores acreditam que o envelhecimento é, sobretudo, genético e que os produtos tópicos são mais uma esperança do que uma ajuda verdadeira. Esse achado fortalece a necessidade de orienta-

ção, informação e conscientização de como podem ter uma participação mais ativa na prevenção de sinais visíveis de envelhecimento.

A teoria do envelhecimento pelos radicais livres pode ser fragmentada em fatos simples que os consumidores consigam compreender. Eles precisam saber que, na medida em que envelhecemos, os antioxidantes não são repostos tão rapidamente quanto na juventude ou infância, mas que podem ser aplicados topicamente para aliviar os efeitos deletérios dos radicais livres. Os consumidores devem compreender que 80 a 90% do envelhecimento prematuro são causados por fatores extrínsecos como UV, dieta insatisfatória, hidratação inadequada e estresse. Esses efeitos podem ser minimizados por produtos como filtros solares.

Os pacientes também devem ser conscientizados de que, após investir em procedimentos à base de, por exemplo, preenchimentos cutâneos, toxina botulínica e *laser*, devem seguir uma boa rotina de cuidados com a pele. O fornecimento de informações sobre envelhecimento, sobre como tentar manter a pele saudável após esses procedimentos e sobre quais produtos usar e quais devem ser evitados ajuda a promover a lealdade do paciente ao profissional e a reaplicação do procedimento, quando necessário.

Na maioria dos países, os médicos estão proibidos de vender diretamente cosmecêuticos para seus pacientes. Os EUA são a maior exceção, e muitos médicos oferecem para venda cosmecêuticos que não podem ser obtidos por outros meios. A venda de cosmecêuticos nos países em que é permitida é muito rentável; muitos médicos relatam vendas anuais de US\$100 mil ou mais. Não importa se o dermatologista vende ou não produtos em seu consultório, mas ele tem a responsabilidade de aconselhar os pacientes.

Seja na venda direta para o paciente ou na elucidação de dúvidas sobre produtos a serem utilizados, o médico deve levar em conta os ingredientes e os dados científicos fornecidos pelos fabricantes. Muitas formulações ainda contêm substâncias irritativas, como os parabenos, e os pacientes devem ler os rótulos e procurar orientação antes de comprar um produto para a pele. Esse é um bom motivo para os pacientes interagirem com seus médicos na escolha de produtos, uma vez que, infelizmente, os consumidores não sabem o que funciona e o que pode provocar eventos adversos.

Os pacientes também devem ser esclarecidos sobre os fatos que não são mostrados nas propagandas dos produtos. Bons produtos devem ter respaldo científico, e muitos consumidores não sabem se as alegações feitas são frequentemente ilegítimas. Recentemente, um produto anunciava “que remoçava 5 anos em 5 minutos”. As agências reguladoras proibiram esse tipo de propaganda; contudo, nesse ínterim, os consumidores já haviam descoberto que esse tipo de produto não “funcionava”.

► Conclusão

Os dermatologistas têm a oportunidade, assim como a responsabilidade, de esclarecer a população em relação aos cosmecêuticos. O mercado está mudando em relação à compreensão do que é necessário para manter a pele saudável. Aquilo que começou como uma maneira de evitar ou retardar os sinais de envelhecimento é agora uma oportunidade de comu-

nicar a importância de cuidados para manter a pele saudável. Conforme os fabricantes buscam maneiras de proteção da pele no âmbito celular, também ajudam a reduzir determinados riscos mais graves.

Uma conversa com os pacientes sobre os cosméticos pode orientá-los para o resto da vida. Desse modo, as pessoas podem compreender que, assim como sua vida passa por vários estágios, o mesmo ocorre com a sua pele. A tarefa eterna do dermatologista é auxiliar os pacientes a lidarem com as mudanças que ocorrem na pele. Ao enfatizar as possibilidades de manter resultados positivos (pele saudável, com aspecto jovem e radiante), e não os problemas (linhas, rugas), os médicos motivam os pacientes a cuidar da pele e fazer exames de rotina.

► Bibliografia

- Consumer Reports. Anti-aging products. April 2010.
Euromonitor. The global market for skin care products; 2009.
Global Industry Analysts. Anti-aging products: a global market report; 2009.
Kline. Professional skin care 2009 global series: market analysis and opportunities. 7th edition. May 2010.
Medical Insight Inc. Global aesthetic market analysis 2010-2015. Feb 2011.
Medical Insight Inc. Physician dispensed skincare and eyelash products: strong double digit growth through 2014. June 2010.
Mintel Research. Anti-aging skin care. 2010.
Muise A, Desmarais S. Women's perception and use of anti-aging products. *Sex Roles*. 2010; 63:126-37.
Patzner G. Looks. Why they matter more than you ever imagined. New York. AMACOM, 2008.
Prevention Magazine. Anti-aging study. 2010.

3

Aspectos Reguladores dos Cosmecêuticos

João Paulo Santos Caetano

- Introdução, 14
- Definições, regulamentadores e ciência: ampla discussão, 14
- Alegações dos produtos cosméticos e uso proposto, 14
- Normas regulamentadoras internacionais, 14
- Conclusão, 19
- Bibliografia, 19

► Introdução

Mesmo depois de tantos anos, os cosmecêuticos ainda representam uma “área nebulosa” entre os cosméticos e os agentes farmacêuticos. Segundo as atuais normas regulamentadoras internacionais, cosmecêuticos não são reconhecidos como termo ou categoria oficial nem têm *status* legal na maioria dos países do mundo. Os assim chamados produtos cosmecêuticos, dependendo das alegações de seus fabricantes, da sua composição e do local de aplicação, podem ser classificados e regulamentados como cosméticos, dispositivos, substâncias ativas de venda livre ou apenas com receituário médico (em alguns países, como os EUA, a classificação superposta/dupla é aceitável). A maneira como os órgãos regulamentadores definem e classificam um cosmético atualmente é motivo de discussão em todo o mundo.

► Definições, regulamentadores e ciência: ampla discussão

É importante enfatizar que a criação das leis existentes e dos sistemas de regulamentação ocorreu muito antes de o conhecimento científico ter alcançado a sofisticação atual. Quando essas leis foram promulgadas não se conhecia muito sobre a fisiologia da pele. Acreditava-se que um cosmético não interagia com os mecanismos fisiológicos da pele nem a penetrava.

Vários autores já fizeram comentários sobre a definição legal de cosmético. Kligman (2000) afirmou que pode ser considerado cientificamente “tolo” fingir que os cosméticos não exercem ações fisiológicas além de limpar, embelezar ou modificar o aspecto da pele e de seus fâneros. Os avanços científicos já mostraram que até a água, em determinadas circunstâncias, exerce impacto significativo na fisiologia da pele.

Segundo Draelos (2010), não parece ser uma abordagem científica definir o mecanismo de ação de um produto com base na bula e na propaganda. Nos EUA, por exemplo, os cosméticos são definidos atualmente pelas alegações da indústria farmacêutica e pelo uso proposto. Enquanto um produto que “elimina rugas” é considerado fármaco, um que “minimiza o aparecimento de rugas” é considerado cosmético, mesmo que os dois contenham os mesmos ingredientes.

Morganti *et al.* (2008) enfatizam que, segundo a definição de produto cosmético descrita na *EU Council Directive* (que regulamenta os produtos cosméticos na Europa), um cosmético é aplicado na pele ou em seus fâneros “com o propósito exclusivo ou principal de mantê-los em boas condições”, exerce sua ação específica de maneira *miraculosa*, ou seja, não apresenta outra interação biológica ou fisiológica além de recobrir fisicamente a pele como uma película inerte. Outro exemplo de atividade do cosmético pode ser inferido pelo simples exame da vaselina, um antigo ingrediente de cosméticos. De acordo com Kligman, “a vaselina penetra nos espaços intercelulares ricos em lipídios do estrato córneo, reforçando suas propriedades de barreira e tornando a camada córnea mais flexível, de modo que não se rompa quando deformada”. Além disso, há relatos de que a vaselina promove a cicatrização dos ferimentos e impede a formação de tumores induzidos por luz ultravioleta, embora não seja classificada como filtro solar.

Os avanços científicos em dermatologia modificaram substancialmente numerosos conceitos em fisiologia cutânea. Do

ponto de vista tecnológico, o aprimoramento dos materiais brutos e das técnicas de formulação aumentaram a capacidade dos fabricantes de criar cosméticos polivalentes. Na atualidade, os pesquisadores conseguem elaborar formulações com funcionalidade cosmética intrínseca, apoiada por dados sobre sua eficácia e seu mecanismo de ação. Essa funcionalidade envolve a modificação significativa da estrutura biológica da pele.

► Alegações dos produtos cosméticos e uso proposto

De acordo com as diferentes regulamentações internacionais, o produto pode ser classificado como cosmético se atender a definição e o uso proposto para essa categoria. Esse aspecto é avaliado com base nas alegações feitas. Uma alegação sobre um produto cosmético é definida como qualquer informação liberada para o público sobre conteúdo/composição, efeitos e propriedades, assim como dados sobre a eficácia do produto. Em termos gerais, a alegação é basicamente qualquer declaração sobre o produto: nome, texto, expressões, imagens, anotações, ilustrações, embalagem, rótulos, bulas, material promocional ou qualquer tipo de propaganda – internet, TV, rádio etc.

O principal dilema da indústria de cosméticos é manter as alegações sobre os produtos cosméticos dentro das definições já existentes, sobretudo as afirmativas sobre efeitos medicinais. Cosméticos que oferecem resultados muito bons e diversos efeitos benéficos (que se aproximam dos efeitos fisiológicos e/ou farmacológicos, ou seja, modificam a estrutura e as funções da pele) podem ser considerados medicamentos pelos órgãos regulamentadores. Em outras palavras, mesmo que corroboradas por metodologias comprovadas, algumas afirmativas não se enquadram na definição de cosmético, forçando a inclusão do produto na categoria de medicamento.

Apesar das diferenças importantes nas normas regulamentadoras dos diferentes mercados, existe um ponto de consenso em relação às alegações sobre o conteúdo de um cosmético. Não é aceitável que a bula ou a embalagem de um produto cosmético:

- Faça qualquer alegação falsa, enganadora ou sem comprovação
- Informe a ocorrência de efeitos fisiológicos substanciais/permanentes
- Descreva quaisquer efeitos benéficos no sentido de cura, tratamento, alívio ou prevenção de doenças ou condições
- Faça comparações com medicamentos ou substâncias de venda livre (p. ex., “o produto é tão bom quanto, é melhor que, atua tão bem quanto ou atua quase tão bem quanto um determinado medicamento ou o produto não causa efeitos colaterais”)
- Informe a ocorrência de ações metabólicas, farmacológicas, neurológicas ou imunológicas.

► Normas regulamentadoras internacionais

Esta seção apresenta um resumo de alguns aspectos regulamentadores dos produtos cosméticos.

Embora os aspectos regulamentadores básicos variem de um país para outro (tornando as generalizações algo complexo e causador de confusão), algumas semelhanças podem ser assinaladas:

- O fabricante é o único responsável em termos civil e criminal pela segurança do produto; é obrigatório que o produto não seja deletério para o consumidor
- As autoridades e os órgãos regulamentadores devem desempenhar controle e vigilância ativos do mercado
- É obrigatório que as alegações e outras informações para os consumidores encontradas no rótulo do produto não sejam relacionadas com medicamentos nem sejam enganadoras
- A descrição dos ingredientes deve ser feita segundo a *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (Inci).

A estrutura regulamentadora pode ser dividida em dois grandes grupos:

- Um grupo com uma definição ampla de cosméticos, sendo a segurança garantida por controles prescritivos sobre os ingredientes na forma de listas positivas, listas de proibição e restrição, demandas específicas em relação a testes de segurança e manutenção de arquivos com dados sobre segurança. Esse é basicamente o modelo de regulamentação da União Europeia. Alguns outros países e regiões apresentam sistemas regulamentadores semelhantes a respeito dos cosméticos:
 - A Asean (*Association of Southeast Asian Nations* – Brunei, Camboja, Indonésia, Laos, Malásia, Birmânia [Mianmar], Filipinas, Singapura, Vietnam e Tailândia) apresenta um conjunto harmonizado de normas regulamentadoras a respeito dos cosméticos
 - Mercosul (Brasil, Paraguai, Argentina, Uruguai)
 - Pacto Andino (Bolívia, Colômbia, Equador e Peru)
 - África do Sul.
- Outro grupo que segue uma definição mais restritiva de cosméticos, com poucas restrições de ingredientes que podem ser utilizados e o tipo de análise de segurança a ser realizada, é determinado pelos fabricantes. Os produtos que não se enquadram na definição de cosméticos, frequentemente com base nas alegações feitas pelos fabricantes e não em sua composição, são considerados fármacos. Esse é basicamente o modelo de regulamentação nos EUA, onde os produtos podem ser classificados como cosméticos e fármacos, estando sujeitos a dois conjuntos de normas regulamentadoras.

A classificação do produto e as normas regulamentadoras variam de um país para outro. Um produto classificado como cosmético em um país pode ser classificado como fármaco em outro e, por conseguinte, estar sujeito a diferentes regras e normas regulamentadoras.

Os filtros solares e os produtos com fator de proteção solar (FPS), por exemplo, são classificados como:

- Cosméticos (sujeitos a listas positivas de ingredientes) na União Europeia, no Brasil e no Japão
- Substâncias de venda livre nos EUA e no Canadá
- Cosméticos funcionais na Coreia.

Há também importantes diferenças no que se refere a exigências de testes de segurança e eficácia, aceitabilidade de ingredientes e níveis de utilização, assim como do texto nos rótulos dos produtos. Muitos produtos, tais como filtros solares, precisam ser customizados para mercados específicos com base no processo de regulamentação, sem levar em conta a segurança ou a preferência do consumidor. Essas diferenças podem prejudicar a globalização dos produtos, resultando em menor variedade de produtos disponíveis para os consumidores. Além disso, pode causar problemas para as agências regulamentadoras porque produtos importados para outros países podem não obedecer às normas regulamentadoras vigentes. Isso também resulta em aumento do custo final do produto, retardo na propaganda e perda de vendas para os fabricantes e importadores. Na Tabela 3.1 são mostrados alguns exemplos de classificação dispar de produtos.

A harmonização dos aspectos regulamentadores relacionados com os cosméticos está longe de ser alcançada e o arcabouço regulamentador varia substancialmente de um país para outro, tornando praticamente impossível para uma indústria globalizada vender o mesmo produto (com os mesmos ingredientes e alegações) em todos os mercados. Algumas iniciativas que tentam realçar as semelhanças das normas regulamentadoras dos cosméticos já foram feitas ou estão atualmente em curso. Um exemplo é a *International Cooperation on Cosmetics Regulation* (ICCR), uma parceria voluntária entre as autoridades de saúde do Canadá (Health Canada), da Europa (DG-Enterprise), do Japão (*Ministry of Health, Labor & Welfare*) e dos EUA (FDA), com participação e suporte técnico das indústrias de cosméticos das quatro jurisdições. O arcabouço multilateral possibilita discussões sobre o alinhamento das normas regulamentadoras dos países participantes. A ICCR busca conservar o nível mais alto de proteção global do consumidor, enquanto minimiza as barreiras ao comércio internacional.

■ Revisão das normas regulamentadoras de importantes mercados de cosméticos

União Europeia | Aspectos regulamentadores dos produtos cosméticos

Segundo a *EU Cosmetic Directive*, um produto cosmético é “qualquer substância ou formulação elaborada de modo a ser

Tabela 3.1 Exemplos de classificação de produtos em diferentes países.

Produto	União Europeia	EUA	Japão	Brasil
Sabão para as mãos	Cosmético	Cosmético	Cosmético	Cosmético
Batom/maquilagem	Cosmético	Cosmético	Cosmético	Cosmético
Filtros solares	Cosmético (sujeito à lista positiva)	Venda livre	Cosmético (sujeito à lista positiva)	Cosmético grau 2 (sujeito a lista positiva)
Loção antiacne com ácido salicílico (até 2%)	Produto medicinal	Venda livre	“Quase droga”	Cosmético grau 2
Dentífrico anticárie	Cosmético	Venda livre	“Quase droga”	Cosmético grau 2
Antiperspirante	Cosmético	Venda livre	“Quase droga”	Cosmético grau 2

colocada em contato com as várias partes externas do corpo humano (epiderme, pelos, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas da cavidade oral com o propósito exclusivo ou predominante de limpeza, perfumaria, modificação da aparência e/ou correção de odores corporais e/ou proteção ou manutenção deles em boas condições [...].”

Esses produtos não são deletérios quando aplicados em condições normais ou previsíveis. A definição de produto cosmético fundamenta-se, portanto, em dois aspectos cumulativos: o local-alvo da aplicação (“colocação no corpo/nos dentes/nas mucosas”) e a “função principal proposta (cosmético)”; ou seja, limpeza, perfumaria, modificação da aparência, correção de odores corporais, proteção e manutenção das boas condições. Além disso, um produto só pode ser classificado como cosmético quando atende a todos os quesitos das normas regulamentadoras nacionais ou da União Europeia (UE) com referência a função, apresentação, método de aplicação e composição.

Ao contrário dos EUA, um produto não pode ser enquadrado na definição de duas categorias de produto ao mesmo tempo. Ao classificar um produto em uma categoria ou outra, é preciso levar em conta não apenas as definições na legislação relevante, mas também as características dos produtos. O termo *cosmecêuticos* não é referenciado nem descrito como válido nas normas regulamentadoras da União Europeia.

Um produto é considerado um cosmético que pode ser vendido legalmente nos países membros da União Europeia quando os seguintes critérios (com base em normas regulamentadoras nacionais) são atendidos:

- Se estiver de acordo com a definição de produtos cosméticos
- Se o modo e o local de aplicação estiverem de acordo com a legislação
- Se os ingredientes não excederem os limites estabelecidos pela legislação
- Se os ingredientes não forem proibidos pela legislação
- Se as alegações do referido produto não se referirem a tratamento, prevenção ou alívio de doenças
- Se as alegações do referido produto não ultrapassarem os limites estabelecidos pela legislação para cosméticos.

Um produto que não atende aos critérios mencionados anteriormente é considerado um cosmético ilegal ou deve ser incluído em outra categoria: produto medicinal, dispositivo médico, produto biocida, produto alimentar ou produto para o consumidor em geral.

Não existe controle pré-comercialização para produtos cosméticos nos países que fazem parte da União Europeia – nem na própria União Europeia. O controle dos produtos cosméticos é garantido pela responsabilidade da pessoa/empresa que coloca o produto no mercado, uma simples notificação do local de fabricação/importação e um sistema de vigilância no comércio. O fabricante ou seu representante precisa notificar as autoridades competentes do país onde é produzido o cosmético ou o país de onde foi importado pela primeira vez para a Comunidade Europeia antes de ser comercializado. Se um país da UE observar que um produto que, embora obedeça às exigências da Directive, representa um risco para a saúde, a comercialização dele pode ser proibida temporariamente em seu território ou ele pode ser sujeito a comercialização em condições especiais. Em seguida, é necessário informar imediatamente os outros países da Comunidade Europeia e apresentar os motivos dessas medidas.

Brasil | Aspectos regulamentadores dos produtos de higiene pessoal

No Brasil, os produtos cosméticos são regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Foi criada em 1999 como agência do Ministério da Saúde. No campo dos cosméticos, as responsabilidades da Anvisa consistem em regulamentar, inspecionar e controlar a produção/comercialização desses produtos. As exigências se baseiam em várias leis, resoluções e regras administrativas. A maioria das resoluções e normas regulamentadoras referentes aos produtos cosméticos apresenta semelhanças com as normas regulamentadoras, diretivas e diretrizes europeias. De acordo com a legislação brasileira atual (Resolução RDC 211, de 14 de julho de 2005, da Anvisa), os produtos de higiene pessoal, perfumes e cosméticos (HPPC) são definidos como “preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado”.

O termo *cosmecêutico* não é referenciado nem descrito como válido segundo as normas regulamentadoras brasileiras. Os produtos só podem ser classificados em uma das seguintes categorias: cosmético (grau 1 ou grau 2), fármaco ou dispositivo.

Dentre as exigências e normas regulamentadoras básicas dos produtos cosméticos estão:

- Revisão pré-comercialização dos rótulos, alegações e material promocional – Revisão das alegações e dos dados que as corroboram (cosméticos grau 2). Afirmarções de ordem terapêutica, farmacocorrelacionadas, medicinais ou farmacológicas são proibidas, e o registro do produto cosmético pode ser negado; podem ser exigidas, ainda, alterações do rótulo
- Revisão pré-comercialização da formulação e das informações técnicas. Para a elaboração de um produto, os fabricantes precisam levar em consideração as listas de ingredientes permitidos/proibidos ou restritos (listas positivas, tais como conservantes de cosmético, ingredientes ativos de filtros solares, colorações e outros tipos de ingredientes)
- As empresas que fabricam cosméticos são responsáveis pela análise da segurança de seus produtos antes do registro e do lançamento deles. Os dados de segurança sobre o produto finalizado são examinados pela Anvisa durante o processo de registro e os produtos cujos dados são considerados insuficientes ou insatisfatórios têm seu registro indeferido
- Os fabricantes precisam registrar as instalações nas quais são produzidos os produtos cosméticos
- A Anvisa pode realizar vigilância em campo de produtos já comercializados, coletando amostras e realizando testes nessas amostras.

Os cosméticos são divididos em duas categorias (existem diferenças no procedimento de registro entre as duas categorias); os critérios dessa classificação foram definidos de acordo com a probabilidade de efeitos indesejáveis em decorrência de uso incorreto do produto, do uso pretendido, das áreas do corpo nas quais o produto é aplicado e das precauções a serem seguidas quando o produto é utilizado:

- *Grau 1* – Cosméticos simples, produtos de higiene pessoal e perfumes que obedecem à definição de cosmético e se

caracterizam principalmente por suas propriedades elementares ou básicas que não exigem comprovação e/ou não demandam informações detalhadas sobre sua utilização e sobre as restrições de seu uso (p. ex., sabonetes, xampus, cremes de beleza, loções de beleza, óleos, maquiagem – sem filtro solar –, como batons, delineadores e lápis para olhos, sombras para olhos e perfumes). Antes de lançar um produto classificado como grau 1, o fabricante precisa fazer uma notificação pelo sistema *online* da Anvisa. Além disso, as notificações dos produtos grau 1 existentes precisam ser atualizadas eletronicamente (renovações, alterações na formulação ou nos rótulos). Depois que se completa o processo de notificação *online*, o produto pode ser comercializado

- **Grau 2** – Cosméticos com indicações específicas, produtos de higiene pessoal e perfumes que obedecem à definição de cosmético e se caracterizam principalmente por indicações e/ou características específicas que demandam que sua segurança ou efetividade sejam comprovadas, assim como informações detalhadas sobre a aplicação e as restrições do uso (p. ex., produtos para a pele propensa a acne, xampus anticaspa, dentifrícios clareadores/anticárie e/ou antiplaca, desodorante/sabonete para higiene íntima, desodorante antiperspirante, antissépticos, *peeling* químico, qualquer produto de maquiagem com filtro solar ou efeito protetor solar, filtros com FPS, bronzeadores, tinturas de cabelo, descolorantes, produtos para clareamento da pele, produtos para encaracolar o cabelo, tônicos capilares, depiladores químicos, removedores de cutícula, produtos para fortalecer as unhas e repelentes de insetos). Todos os produtos de uso pediátrico são classificados como cosméticos grau 2. Produtos cosméticos que se enquadrem nessa categoria têm de ser registrados e aprovados pela Anvisa antes de sua comercialização. O registro do produto costuma se completar em 90 dias, embora o período de tempo seja maior se a solicitação estiver incompleta e/ou forem necessários outros documentos.

A notificação de um produto e o registro de um produto grau 2 devem ser atualizados sempre que forem feitas modificações na formulação, na embalagem ou no rótulo do produto. Um novo registro ou notificação, quando aplicável, é necessário se houver mudança do nome do produto, a menos que ainda não tenha sido lançado no mercado. Mudanças de fabricante, do contrato ou do distribuidor têm de ser aprovadas pela Anvisa. O registro ou a notificação do produto é válido(a) por 5 anos e pode ser renovado(a) continuamente por um período adicional de 5 anos.

EUA | Aspectos regulamentadores dos produtos cosméticos

Nos EUA, a agência Food and Drug Administration (FDA) regulamenta os cosméticos. A base para a regulamentação é o Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), que define os cosméticos segundo seu uso proposto como: “[...] artigos que serão esfregados, derramados, espargidos ou borrifados, introduzidos ou aplicados de outra maneira no corpo humano [...] com os propósitos de limpar, embelezar, aumentar a atração ou modificar a aparência”.

Exemplos de produtos incluídos nessa definição são: hidratantes cutâneos, sabonetes líquidos, cremes, perfumes, batons, esmaltes, maquiagem para os olhos e o rosto, xampus, gel para cabelo, tintura de cabelo e outros materiais que servem como componente de um cosmético.

O FD&C Act não reconhece a categoria de “cosmecêuticos”. Um produto pode ser um fármaco (medicamento), um cosmético ou uma combinação dos dois, contudo o termo “cosmecêutico” não tem significado legal.

Nos EUA, ao contrário de outros países, os filtros solares (loções), os dentifrícios que contêm fluoreto, os xampus anticaspa, os desodorantes antiperspirantes e os produtos antiacne que contêm ácido salicílico são exemplos de produtos classificados e regulamentados como medicamentos de venda livre (OTC) em vez de cosméticos. Os produtos mencionados são regulamentados por regras específicas. A manufatura e a venda de medicamentos de venda livre também são regulamentadas pela FDA. O FD&C Act exige que todos os “fármacos novos” obtenham um New Drug Application (NDA) antes de comércio interestadual; contudo, exclui dessa exigência quaisquer substâncias geralmente reconhecidas como seguras e efetivas (GRAS/E). A FDA criou o sistema de monografia OTC com o propósito de revisar classes de fármacos e classificá-los como GRAS/E após análise por painéis de especialistas. Isso significa que determinadas classes de medicamentos de venda livre não precisariam obter um NDA e poderiam permanecer no mercado se obedecessem às diretrizes do sistema OTC no tocante a doses, rótulos e advertências ao consumidor.

Segundo o FD&C Act, com base nas alegações feitas ou nos efeitos terapêuticos de determinados ingredientes, alguns produtos podem ser classificados como fármacos. Essencialmente, os efeitos dos cosméticos devem ser apenas superficiais. O “efeito superficial” e “a ausência de interferência na estrutura e na função” são dois aspectos empenhados pela FDA para diferenciar um medicamento de um cosmético.

Determinados produtos apresentam características superpostas de cosméticos e medicamentos de venda livre; isso ocorre quando existem dois usos propostos para o mesmo produto. Por exemplo, um xampu é um cosmético, porque o uso proposto é o de limpeza do cabelo, e um agente anticaspa é um medicamento de venda livre porque seu uso é o tratamento da dermatite seborreica; conseqüentemente, um xampu anticaspa é, ao mesmo tempo, um cosmético e um medicamento. Entre outras combinações de cosmético/medicamento estão dentifrícios que contêm fluoreto, desodorantes que também são antiperspirantes e hidratantes, bem como produtos de maquiagem que, supostamente, também são protetores solares. Esses produtos precisam obedecer às exigências legais referentes aos cosméticos e aos medicamentos.

Os fabricantes de cosméticos são responsáveis pela comprovação da segurança de seus produtos e ingredientes antes da comercialização. A incapacidade de corroborar de modo adequado a segurança de um produto cosmético ou de seus ingredientes antes da comercialização consiste em propaganda enganosa, exceto se a seguinte advertência for colocada de maneira evidente na embalagem ou no rótulo do produto: “Advertência – A segurança desse produto não foi determinada”.

Os fabricantes de cosméticos também são obrigados a obedecer, na íntegra, ao FD&C Act. O FD&C Act proíbe a comercialização interestadual de cosméticos adulterados ou falsificados. As violações dessa lei no tocante à composição dos produtos – sejam elas resultantes de ingredientes, contaminantes, processamento, acondicionamento, transporte ou manipulação – que resultem em adulteração dos cosméticos

são passíveis de punição legal. De acordo com o FD&C Act, um cosmético é considerado adulterado quando:

- “Contém qualquer substância venenosa ou deletéria que possa prejudicar os usuários nas condições de uso sugeridas na bula, na embalagem ou no rótulo ou em condições de uso consideradas habituais e rotineiras” (exceto as tinturas de cabelo)
- “É constituído, em parte ou na íntegra, por qualquer substância pútrida ou em decomposição”
- “Foi preparado, embalado ou conservado em condições insalubres, com consequente contaminação ou que se tornou deletério para a saúde do consumidor”
- “Seu recipiente é composto, parcial ou totalmente, por quaisquer substâncias venenosas ou deletérias que possam tornar o produto prejudicial à saúde”
- Com exceção das tinturas para cabelo, “consiste em ou contém um corante ou pigmento que não é considerado seguro segundo o estabelecido no FD&C Act”.

Produtos com rótulos incorretos ou acondicionados de maneira falaciosa são considerados propaganda enganosa ou abusiva e sujeitos a penalidades legais. De acordo com o FD&C Act, um cosmético é considerado um produto enganoso quando:

- “Seu rótulo ou sua bula contém informações falsas (parcial ou totalmente) que induzem o consumidor a prejuízo”
- “Seu rótulo não fornece todas as informações necessárias”
- “As informações pertinentes não são apresentadas de maneira adequada ou com destaque conveniente”
- “Seu recipiente é fabricado, constituído ou preenchido de modo a induzir o consumidor ao erro”
- “É um corante ou pigmento, que não tintura para o cabelo, que não obedece às normas regulamentadoras vigentes”
- “Seu acondicionamento ou rótulo viola o regulamento descrito na seção 3 ou 4 do Poison Prevention Packaging Act de 1970”.

A autoridade legal da FDA sobre os cosméticos difere dos outros produtos regulamentados pela agência norte-americana, como fármacos, imunobiológicos e dispositivos médicos. O FD&C Act não obriga os produtos cosméticos e seus ingredientes à aprovação pré-comercialização pela FDA para serem vendidos legalmente, com exceção dos corantes e pigmentos. Por outro lado, a FDA pode inspecionar as instalações de fabricação de cosméticos com o propósito de assegurar a segurança dos produtos e determinar se os cosméticos estão adulterados ou se foram violados regulamentos do FD&C Act. As empresas são encorajadas pela FDA a registrar seus estabelecimentos e preencher o Cosmetic Product Ingredient Statements por meio do Voluntary Cosmetic Registration Program (VCRP).

Além disso, as normas regulamentadoras proíbem ou restringem a utilização de vários ingredientes em produtos cosméticos e demandam que sejam colocados avisos nos rótulos de determinados tipos de cosméticos. De modo geral, com exceção dos corantes, pigmentos e ingredientes proibidos ou de uso restrito nos cosméticos pelas normas regulamentadoras, um fabricante pode empregar qualquer ingrediente na formulação de um cosmético desde que o ingrediente e o cosmético final sejam seguros, que o produto apresente um rótulo adequado e o uso do ingrediente não adultere o cosmético nem viole as leis impostas pela FDA.

O FD&C Act não demanda especificamente a utilização de animais nos testes de segurança dos cosméticos nem exige a aprovação pré-comercialização dos cosméticos pela FDA. No entanto, a agência recomenda insistentemente que os fabricantes de cosméticos realizem os testes apropriados e efetivos para corroborar a segurança de seus produtos. O fabricante é o único responsável pela segurança dos ingredientes e dos produtos cosméticos antes de sua comercialização. A FDA apoia a elaboração e o uso de alternativas para a experimentação em animais vivos, bem como a observação dos métodos mais humanos disponíveis dentro dos limites da ciência quando animais são empregados na análise da segurança dos produtos cosméticos.

Japão | Aspectos regulamentadores de produtos cosméticos

O governo japonês regulamenta a indústria de cosméticos por meio do Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) de acordo com a Pharmaceutical Affairs Law (PAL). A PAL define três categorias de produtos: cosméticos, “quase drogas” e fármacos. Como na União Europeia, os produtos só podem ser incluídos na definição de uma categoria, devem obedecer, portanto, às exigências específicas para tal. Segundo a PAL, o termo cosmético é empregado para descrever “produtos (outros que não “quase drogas”) criados para serem aplicados no corpo por meio de fricção, espargimento ou outras aplicações semelhantes com o objetivo de limpar, embelezar ou tornar mais atraente ou modificar o aspecto e a manutenção das boas condições da pele e dos pelos, mas com efeitos moderados sobre o corpo humano”.

Exemplos de produtos cosméticos: produtos de uso oral (colutório, sem propriedades desinfetantes), produtos para o banho, de limpeza, de tratamento capilar, para maquiagem, perfumes, filtros solares, delineadores e produtos para os lábios.

Por outro lado, segundo a PAL, as “quase drogas” são definidas como produtos com um propósito fixo de uso que exercem um efeito discreto sobre o corpo, mas que não são empregadas para fins de diagnóstico, cura ou prevenção de doenças nem para influenciar a estrutura ou a função do corpo. Os propósitos das “quase drogas” são: prevenção de náuseas ou outro desconforto, halitose ou odor corporal desagradável; prevenção de miliária, feridas e problemas dermatológicos semelhantes; prevenção de perda de cabelo, promoção do crescimento do cabelo ou retirada de pelos e erradicação ou afastamento de animais, como ratos, moscas e mosquitos, dentre outros, para promover a saúde dos seres humanos ou de outros animais.

Alguns exemplos de produtos classificados como “quase drogas” são: colutórios (para desinfecção da cavidade oral), desodorantes, talcos (com ingredientes ativos), produtos para estimular o crescimento do cabelo, depilatórios, tintura para cabelo (oxidantes), formulações para banho (com ingredientes ativos), produtos para fazer ondas permanentes no cabelo, cosméticos com ingredientes ativos (inclusive xampus e condicionadores para dermatite seborreica, antiacne, produtos para pele ressecada e com lesões por congelamento, loções, cremes e adesivos para picadas de insetos, produtos para clareamento e antibacterianos), repelentes de insetos e dentífrícios medicinais.

Antes da desregulamentação em 2001, era necessária aprovação prévia de todos os cosméticos a serem comercializados no Japão. Essa exigência foi abolida para os cosméticos. O Japão é um exemplo de nação onde os dispendiosos procedimentos pré-comercialização foram substituídos por um sistema de vigilância e por termos de responsabilidade dos fabricantes em relação à segurança dos produtos (semelhante

aos sistemas já existentes nos EUA e na União Europeia) sem comprometimento da segurança dos consumidores. As companhias, segundo essas novas regulamentações, passam apenas a notificar o nome comercial do produto antes da manufatura ou importação. Os fabricantes ou importadores de cosméticos também precisam ter alvarás de funcionamento fornecidos pelas autoridades competentes após vistoria do local de manufatura. Esses alvarás de funcionamento têm de ser renovados a cada 5 anos.

Até recentemente, o Japão tinha um sistema de lista positiva na qual cada ingrediente utilizado em uma formulação cosmética precisava ser pré-aprovado pelo MHLW. Desde abril de 2001, entretanto, o Japão adotou:

- Uma lista de ingredientes proibidos
- Uma lista de ingredientes de uso restrito
- Uma lista positiva de filtros UV
- Uma lista positiva de conservantes
- Uma lista positiva de corantes e pigmentos.

Em relação à segurança dos produtos, o fabricante é plenamente responsável pela revisão e pela análise da segurança dos produtos cosméticos. Os fabricantes ou importadores têm como dever a verificação meticulosa da segurança de seus produtos antes deles serem comercializados, além de manter atualizados os registros para o caso de auditoria pelas agências de vigilância sanitária.

► Conclusão

Atualmente já existem cosméticos que fazem mais que limpar, embelezar e manter em boas condições a pele e os fâneros. Como foi comentado neste capítulo, o panorama global atual indica claramente a discrepância entre a definição de cosmético (inclusive as regras que podem ser aplicadas) e o avançado conhecimento/tecnologia dos cosméticos existentes. As alegações são limitadas pelos estatutos reguladores, portanto, as companhias precisam ter extremo cuidado ao descrever as supostas propriedades dos produtos, assim como os dados que comprovam a segurança e o desempenho dos mesmos, antes de comercializá-los.

Muitos consumidores e profissionais têm a percepção incorreta de que os cosmecêuticos são testados e regulamentados da mesma maneira que os medicamentos. Como mencionado, os cosmecêuticos não representam uma categoria reconhecida pelas agências regulamentadoras mundiais. Talvez agora seja o momento de as autoridades competentes repensarem a atual classificação atribuída aos cosmecêuticos ou até mesmo criarem uma nova categoria para eles. A reavaliação das regras deve incluir uma lista bem definida de alegações aceitáveis, assim como a padronização dos procedimentos de teste dos produtos (procedimentos analíticos, estabilidade, eficácia, segurança) com métodos e princípios mais científicos.

Por fim, as diferenças nas legislações de vários mercados em todo o mundo representam um ônus importante para o comércio e a inovação dos cosmecêuticos. É extremamente desejável a harmonização das normas regulamentadoras nos diferentes mercados. As autoridades responsáveis devem adotar iniciativas como ICCR, levando sempre em consideração a segurança dos consumidores.

► Bibliografia

- Anonymous Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976. On the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. O.J.E.C. n L262/169. 27.9.1976 (and following amendments).
- Cosmeceuticals. U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors Fact Sheet. Disponível em <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/>
- Cosmetic EU Directive Disponível em: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/regulatory-framework/index_en.htm [Atualizado em 15 de julho de 2010; acessado e citado em 20 de fevereiro de 2011].
- Cosmetic. FD&C Act Chapter 6 Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/FDCAChapterVICosmetics/default.htm> [atualizado em 30 de abril de 2009; acessado e citado em 31 de março de 2011].
- Cosméticos. Anvisa website. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/cosmeticos> [atualizado em 30 de abril de 2009; acessado e citado em 31 de janeiro de 2011].
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clin Dermatol*. 2008 Nov-Dec; 26(6):627-32.
- Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified and unregulated. *Clin Dermatol*. 2009; 27:431-4
- Elsner P, Maibach HI. Cosmeceuticals. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2002.
- FDA authority over cosmetics. FDA website. Disponível em: www.fda.gov [atualizado em 30 de abril de 2009; acessado e citado em 11 de janeiro de 2011].
- Gao XH, Zhang L, Wei H, Chen HD. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2008; 26:367-74.
- Hickey S, Barton S. Claim Support: how to create and substantiate claims. In: Fluhr JW (editor). *Practical Aspects of Cosmetic Testing*. Berlin: Springer; 2011, p. 3-13.
- Kligman AM. Cosmetics: a dermatologist looks to the future: Promises and Problems. *Dermatologic Clinics* 2000; 18:699-709.
- Kligman AM. Why cosmeceuticals? *Cosmet Toilet* 1993; 108:39.
- Kligman AM. Cosmeceuticals: a broad-Spectrum Category between Cosmetics and Drugs. In: Elsevier P, Maibach HI (editors). *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005, p. 1-9.
- Kligman AM. Cosmeceuticals as a third category. *Cosmetics and Toiletries* 113:33-40, 1998.
- Kligman AM. Hydration injury to the skin. In: Vander Walk DG, Maibach HI (editors). *The irritant contact dermatitis syndrome*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996.
- Kligman D. Cosmeceuticals. *Dermatologic Clinics* 2000; 18:609-15.
- Kligman LH, Kligman AM. Vaseline and other hydrophobic emollients reduce UVA-induced damage. *J Dermatol Treatment* 1992; 3:3.
- McNamara SH. FDA regulation of cosmeceuticals: U.S. cosmetic and drug regulations pertinent to the cosmeceutical issue. *Cosmetics and Toiletries* 1997; 112:41-5.
- Morganti P, Paglialunga S. EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. *Clinics in Dermatology* 2008; 26:392-7.
- Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clin Dermatol*. 2009; 446-52.
- RPA Ltd. For European Commission Directorate General Enterprise: Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products. Final Report – August 2004.
- Schroeder W. Cosmeceutical (Antiaging) products: advertising rules and claims substantiation. In: Lintner K (editor). *Global regulatory issues for the cosmetic industry*. Volume 2. Norwick: William Andrew. 121-149.
- Thornfeldt CR. Cosmeceuticals: separating fact from voodoo science. *Skinmed*. 2005 Jul-Aug; 4(4):214-20.
- Urbach W. Cosmeceuticals – The future of cosmetics? *Cosmet Toilet* 1995; 110:33.
- USA Fair Packaging and Labeling Act (FPLA), 15 U.S.C. §1454(c)(3); 21 C.F.R. §701.3.
- Wiechers JW. Cosmetic delivery: are we crossing the final barrier into dermatology? *J Appl Cosmetol* 2007; 25:1-10.
- Wunderlich O. Regulatory aspects. In: Fluhr JW (editor). *Practical Aspects of Cosmetic Testing*. Berlin: Springer; 2011, p. 3-13.



Barreira Cutânea

Jennifer R. Hill

Philip W. Wertz

- Perspectiva histórica, 22
- Lipídios do estrato córneo, 22
- Lamelas intercelulares, 23
- Barreira antimicrobiana, 24
- Bibliografia, 25

► Perspectiva histórica

Há muito se sabe que a pele apresenta um mecanismo de retenção de água e eletrólitos. De fato, até 1900, esse órgão era considerado totalmente impermeável. Presumia-se que a impermeabilização dependia de processos ativos em algum lugar na epiderme.

Em 1945, Mac Kee *et al.* observaram que, quando o lado dérmico de biopsias da pele era exposto a determinados corantes, esses conseguiam difundir-se através da epiderme, embora a difusão parasse logo abaixo do estrato córneo. Concluiu-se que a barreira estava localizada na porção superior da epiderme viável. O estrato córneo não era considerado capaz de contribuir para a função de barreira da pele, em virtude da aparência porosa em cortes histológicos de rotina.

No entanto, em 1951, Berenson e Burch monitoraram a perda de água através da pele abdominal, enquanto usavam uma lixa fina para, lentamente, fazer abrasões no estrato córneo. Notaram que ocorria um pequeno aumento no fluxo de água até chegar à porção interna do estrato córneo e concluíram que a barreira da pele está localizada na parte interna do estrato córneo.

Dois anos depois, Blank (1953) realizou uma experiência semelhante ao remover o estrato córneo com fita adesiva. Suas observações e conclusões foram essencialmente as mesmas. Nessa época, Scheuplein começou a trabalhar com ele e demonstrou matematicamente que a experiência com fitas adesivas não distinguia entre uma barreira limitada ao estrato córneo interior e uma barreira para a qual todas as camadas do estrato córneo contribuem igualmente.

Em 1964, Kligman destacou que o aspecto do estrato córneo em cortes histológicos de rotina é, sobretudo, um artefato. Em cortes expandidos por álcali, os corneócitos podem ser vistos em pilhas ordenadas e apresentam aspecto uniforme. Essa visão do estrato córneo como uma estrutura ordenada foi reforçada pela observação em esfregaços impregnados com prata. Os corneócitos individuais costumam apresentar formato hexagonal, com sobreposição uniforme a corneócitos adjacentes.

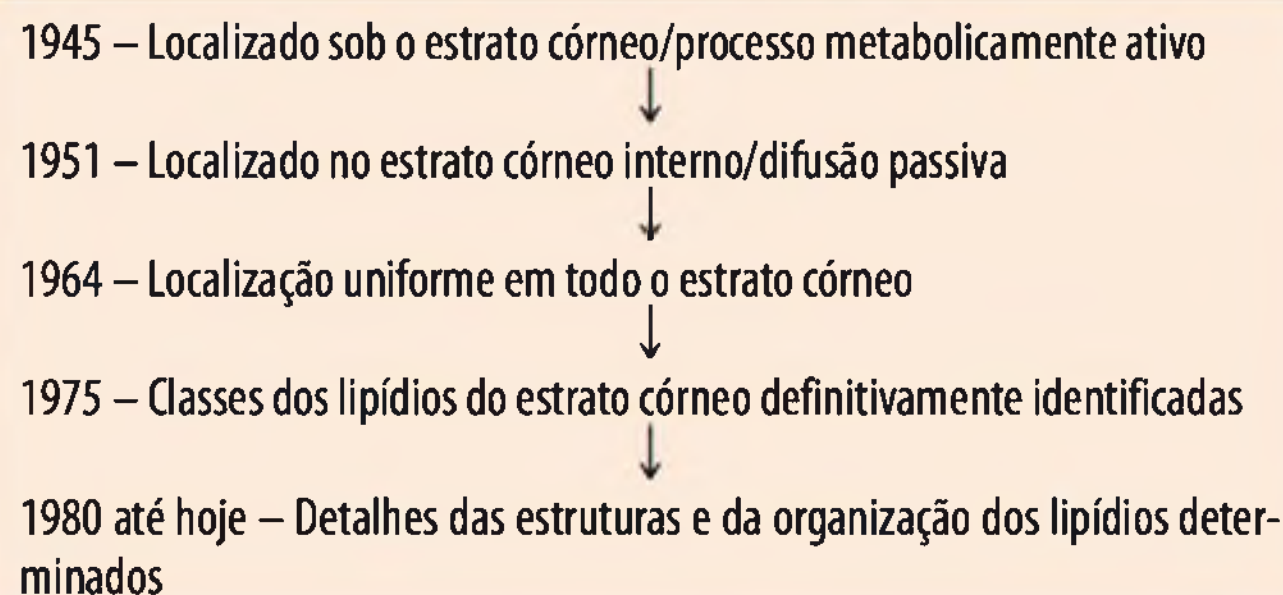
Com base sobretudo nessas observações anatômicas, Kligman argumentou que todas as camadas do estrato córneo contribuem igualmente para a função de barreira. Essa opinião foi apoiada mais tarde por experiências em que sais de lantânio ou peroxidase de raiz forte (*Azadirachta indica*) foram utilizados para monitorar o movimento da água na pele. Se introduzidos sob a epiderme, esses marcadores difundem-se para cima até atingir a parte inferior do estrato córneo. Quando aplicados topicamente, os marcadores não penetram no estrato córneo. O conceito de que todas as camadas do estrato córneo contribuem do mesmo modo para a função de barreira também é apoiado pela distribuição dos compostos radiomarcadores através do estrato córneo, após aplicação tópica.

Nemanic e Elias (1980) demonstraram que n-butanol, uma pequena molécula que se difunde com facilidade através do estrato córneo, somente o faz pelos espaços intercelulares. Essa via confirmou-se para moléculas polares e não polares, utilizando compostos radiomarcadores em conjunto com microautorradiografia. As primeiras experiências com extração por solvente indicaram uma participação fundamental dos lipídios nas propriedades de barreira do estrato córneo. Em 1973, Breathnach *et al.*, usando a técnica de criofatura

em microscopia eletrônica, demonstraram múltiplas estruturas membranosas nos espaços intercelulares do estrato córneo, observação confirmada e ampliada por Elias *et al.* (1975).

A cronologia das mudanças no conceito de barreira da pele está resumida a seguir.

Linha do tempo das mudanças no conceito de barreira cutânea.



► Lipídios do estrato córneo

Como mencionado, as lamelas lipídicas intercelulares no estrato córneo determinam a função de barreira e criam camadas com lamelas duplas, um lado com um polo hidrofílico e outro com um hidrofóbico, abrindo um caminho tortuoso entre os corneócitos impermeáveis. A composição dos lipídios do estrato córneo é bastante incomum. Na maioria das regiões da pele, os lipídios constituem cerca de 10% do peso seco do estrato córneo. Nas regiões palmares e plantares, os lipídios representam cerca de 2% do peso seco (Figura 4.1).

Pouco se sabia sobre as identidades e a composição dos lipídios do estrato córneo antes do trabalho de Gray e Yardley e seus associados em meados da década de 1980. No estrato córneo de seres humanos e porcos, esses investigadores encontraram uma mistura de ceramidas (50% da massa lipídica), colesterol (27%) e ácidos graxos de cadeia longa (10%). Pequenas quantidades de ésteres de colesterol e sulfato de colesterol também foram encontradas (Tabela 4.1).

Estruturas individuais de ceramida não foram identificadas, mas os ingredientes encontrados foram esfingosina, di-hidroesfingosina, fitoesfingosina, ácidos graxos saturados normais e α -hidroxiácidos. Posteriormente, encontraram-se ω -hidroxiácidos e ácido linoleico entre os componentes das ceramidas suína e humana, bem como 6-hidroxi esfingosina em algumas das ceramidas humanas.

Um sistema conveniente de nomenclatura de ceramidas foi apresentado por Motta *et al.* Nesse sistema, a base de cadeia longa é indicada como S para esfingosina/di-hidroesfingosina, P para fitoesfingosina e H para 6-hidroxi esfingosina. O ácido graxo ligado à amida é indicado como N para não hidroxilado, A para α -hidroxiácido e O para ω -hidroxiácido. Quando existe, o linoleato é o éster-ligado ao ω -hidroxila de um ω -hidroxiácido. Isso é indicado pelo acréscimo de um prefixo E. Assim, as ceramidas do estrato córneo porcino são EOS, NS, NP, AS (separada em A longa e A curta) e AP. Dessas, a EOS é a mais incomum, sendo constituída por ω -hidroxiácidos com 30 a 34 carbonos amida ligados a esfingosinas e di-hidroesfingosinas e por linoleato éster ligado ao grupamento ω -hidroxila. O ω -hidroxiácido nessa ceramida é longo o suficiente para englobar toda a camada dupla típica, e o linoleato é um ácido graxo essencial para a barreira da pele, entre outras funções.

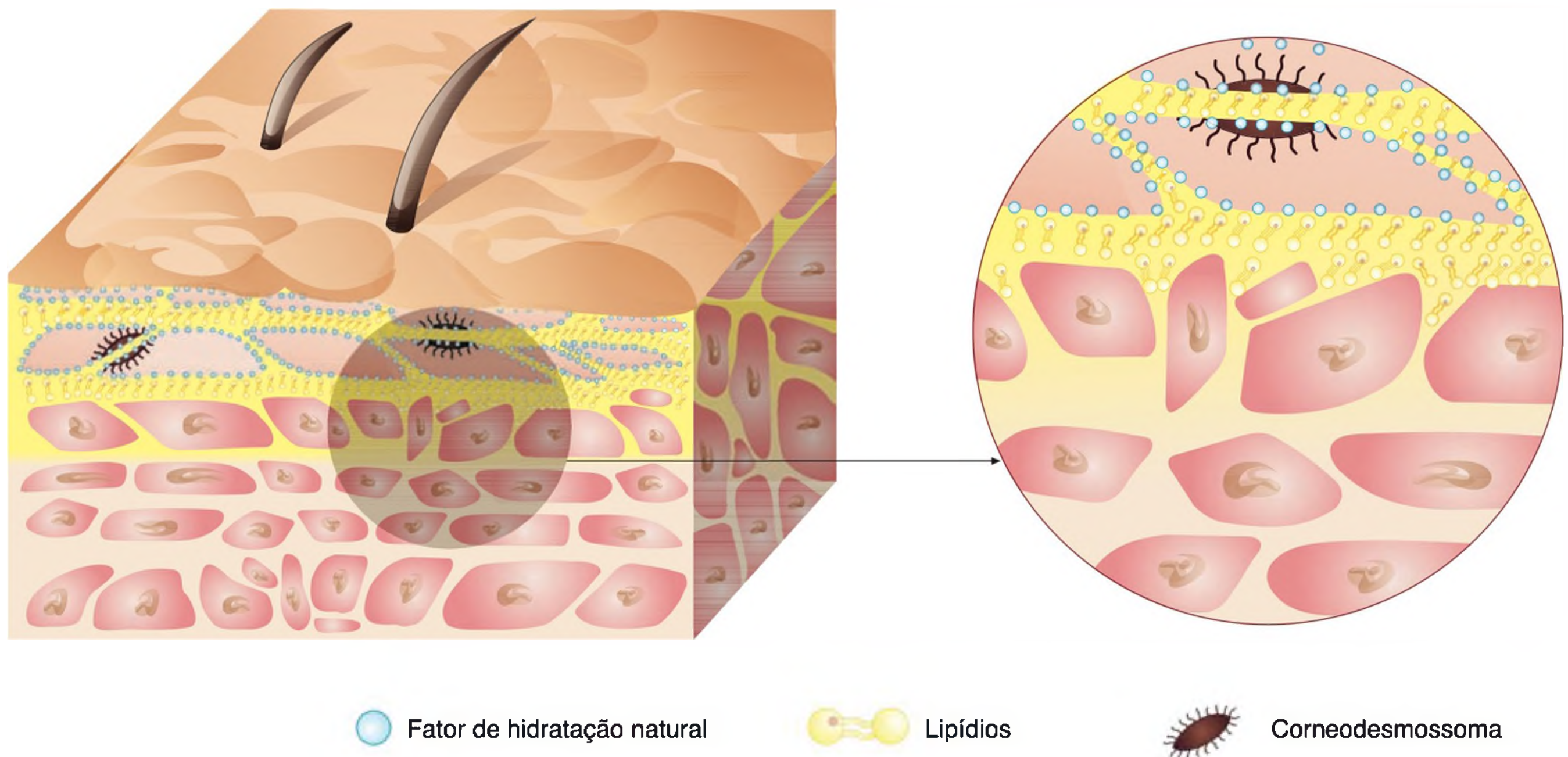


Figura 4.1 Lamelas lipídicas intercelulares no estrato córneo: camadas com duplas lamelas com polos hidrofílicos e hidrofóbicos entre os corneócitos impermeáveis. Cortesia: Dra. Alessandra Torres Nogueira, Dra. Danielle Ioshimoto Shirata do Nascimento e Dra. Luciana Godói Corrêa Puga, São Paulo, Brasil.

Acredita-se que essa ceramida incomum desempenha um papel crítico na forma como as lamelas lipídicas intercelulares são organizadas. No estrato córneo humano, há nove tipos estruturais. Esfingosina e di-hidroesfingosina sempre ocorrem juntas, portanto, todas as possíveis combinações de três bases e três tipos de ácidos graxos estão presentes, e os ω -hidroxiácidos sempre apresentam linoleato éster ligado. Assim, as ceramidas do estrato córneo humano são EOS, EOP, EOH, NS, NP, NH, AS, AP e AH.

Além dos lipídios livres, os covalentemente ligados foram identificados em estratos córneos humano e suíno. No porco, o principal lipídio covalentemente ligado é a ceramida OS. Acredita-se que seja um éster ligado a grupamentos ácidos na superfície externa do envelope cornificado. No ser humano, os principais lipídios covalentemente ligados são as ceramidas OS, OP e OH. No estrato córneo de seres humanos e porcos, há pequenas quantidades de ácidos graxos covalentemente ligados e ω -hidroxiácidos.

► Lamelas intercelulares

Uma organela pequena conhecida como corpúsculo lamelar ou grânulo lamelar serve como precursor para as lamelas

intercelulares do estrato córneo. Os grânulos lamelares apresentam, geralmente, formato redondo a ovoide e têm cerca de 200 nm de diâmetro. Devido ao tamanho reduzido, somente podem ser vistos à microscopia eletrônica.

Essa organela foi descrita pela primeira vez por Selby, que erroneamente pensou se tratar de mitocôndrias em processo de degeneração. Odland (1960) reconheceu, pela primeira vez, que os grânulos lamelares eram organelas singulares encontradas nos epitélios em processo de queratinização. O grânulo lamelar, demonstrado na Figura 4.2, apresenta uma membrana delimitadora, uma ou várias pilhas de discos lamelares e uma bateria de enzimas hidrolíticas. Por causa do alto teor de lipídios, os grânulos lamelares podem ser isolados de homogenatos epidérmicos por meio de uma combinação de centrifugação diferencial e por gradiente de densidade. Constatou-se que os grânulos isolados eram enriquecidos por glicosilceramidas, especialmente glicosil-EOS. Propôs-se que essa glicosilceramida desempenha um papel central na “montagem” das pilhas internas de discos membranosos.

Há também evidências de que aproximadamente dois terços das glicosil-EOS da membrana delimitadora ligam-se à glicose no interior e servem como precursores da ceramida

Tabela 4.1 Composição dos lipídios do estrato córneo (percentual de peso total de lipídio) nos seres humanos.	
Ingredientes	%
Ceramidas	50
Colesterol	27
Ácidos graxos	10
Colesterol, sulfato de	7
Colesterol, éster de	5

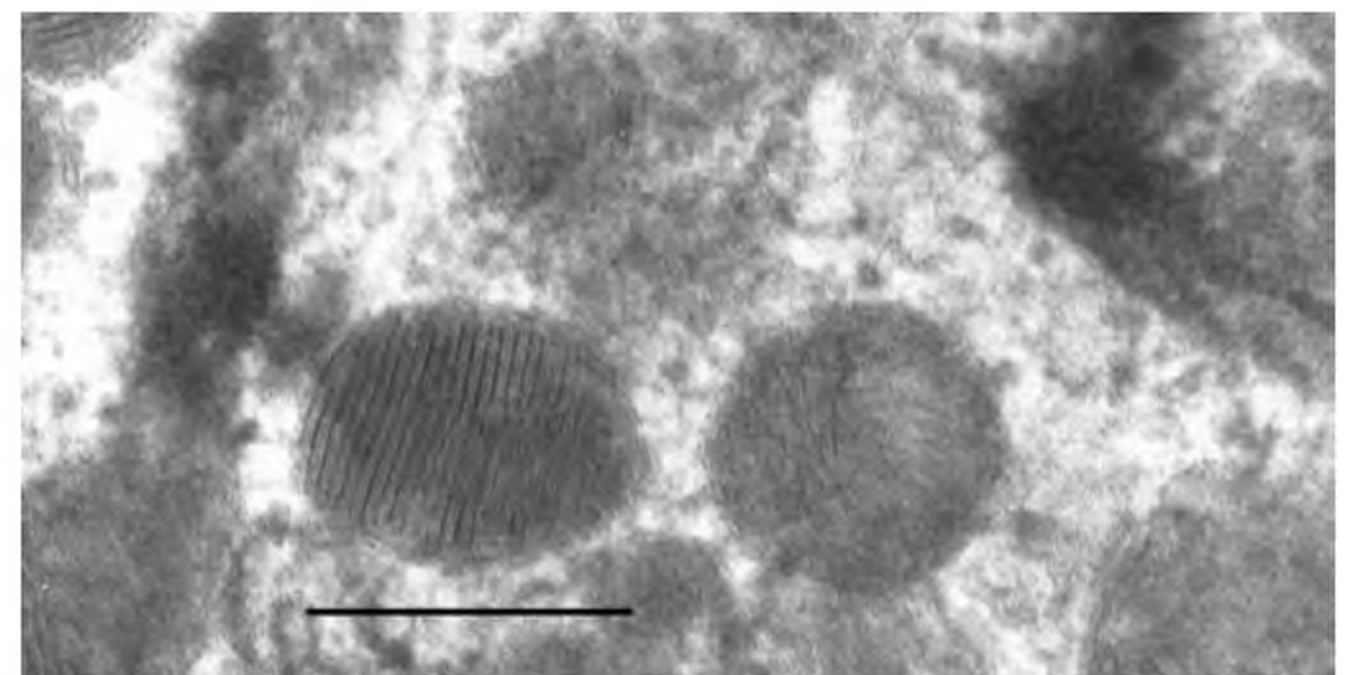


Figura 4.2 Micrografia eletrônica de transmissão mostrando vários grânulos epidérmicos (barra = 200 nm).

OS ligada de forma covalente. Entre as enzimas presentes nos grânulos lamelares isolados, está a ceramida glicosiltransferase, a qual é considerada um marcador bioquímico do aparelho de Golgi e indica que a origem do grânulo lamelar ocorre nessa organela. Entre as outras hidrolases ácidas encontradas nos grânulos lamelares, estão β -glicocerebrosidase, esfingomielinase e várias outras lipases. O peptídeo antimicrobiano, catelicidina, também é encontrado em grânulos lamelares. Nas células granulares mais superficiais, os grânulos lamelares são levados para a extremidade apical da célula. A membrana delimitadora funde-se com a membrana plasmática das células, e elimina-se o conteúdo de grânulos lamelares para o espaço intercelular, no qual as enzimas hidrolíticas atuam nos lipídios e induzem a conversão de vesículas lipídicas achatadas em múltiplas lâminas lipídicas largas.

Como exposto anteriormente, as lamelas intercelulares múltiplas foram encontradas no estrato córneo por meio da técnica de criofatura de microscopia eletrônica; no entanto, na microscopia eletrônica de transmissão convencional, os espaços intercelulares parecem vazios. Sugeriu-se que os lipídios do estrato córneo foram, talvez, extraídos durante a preparação da amostra. Descobriu-se que o problema não era a extração de lipídios, mas a escassez de grupamentos reativos nos lipídios do estrato córneo. Essa dificuldade foi superada pela substituição do tetróxido de rutênio (quimicamente mais reativo) por tetróxido de ósmio na preparação de amostras.

Graças a esse método modificado, as lamelas intercelulares podem ser vistas na maioria dos espaços intercelulares em todo o estrato córneo. Tais estruturas sempre aparecem como unidades trilamelares, com um padrão de banda lucente larga-estreita-larga. Cada uma dessas unidades trilamelares apresenta 13 nm de largura. Essa periodicidade também foi encontrada em estudos de difração com raios X. Entre as extremidades dos corneócitos, na mesma camada do estrato córneo, encontrou-se uma unidade trilamelar. Entre as largas superfícies de corneócitos nas camadas adjacentes de estrato córneo, mais de uma unidade trilamelar foi observada, como mostrado na Figura 4.3. Entre os padrões mais comuns, estão aqueles com seis (duas unidades trilamelares) e nove bandas (três unidades trilamelares).

Determinou-se que as moléculas com peso de 400 Da ou menos e com coeficiente de partição octanol-água próximos de 1 conseguem difundir-se prontamente através do estrato córneo. Conforme o coeficiente de partição octanol-água se torna muito menor do que 1, a penetração nos lipídios do estrato córneo fica cada vez mais limitada. Já quando esse coeficiente se torna muito maior do que 1, a partição para o estrato córneo ainda é possível, mas a partição do estrato córneo na epiderme interna fica mais limitada.

Os arranjos lamelares descritos anteriormente definem um limite no tamanho da partícula ou das vesículas que poderiam atravessar o estrato córneo. O espaço intercelular de 13 nm entre as extremidades das células seria atravessado para que uma partícula ou um lipossoma passassem de uma camada do estrato córneo para o próximo. Por conseguinte, as partículas com mais de 13 nm não são capazes de atravessar o estrato córneo, enquanto as menores que 13 nm conseguem. Um exemplo disso consiste nas partículas de poliestireno marcadas com fluoresceína, com 30 nm de diâmetro e coradas com vermelho do Nilo. Na verdade, as nanopartículas pousam na superfície da pele e liberam o corante, mas não a penetram. Entretanto, os pontos quânticos com 5 nm de diâmetro penetram o estrato córneo.

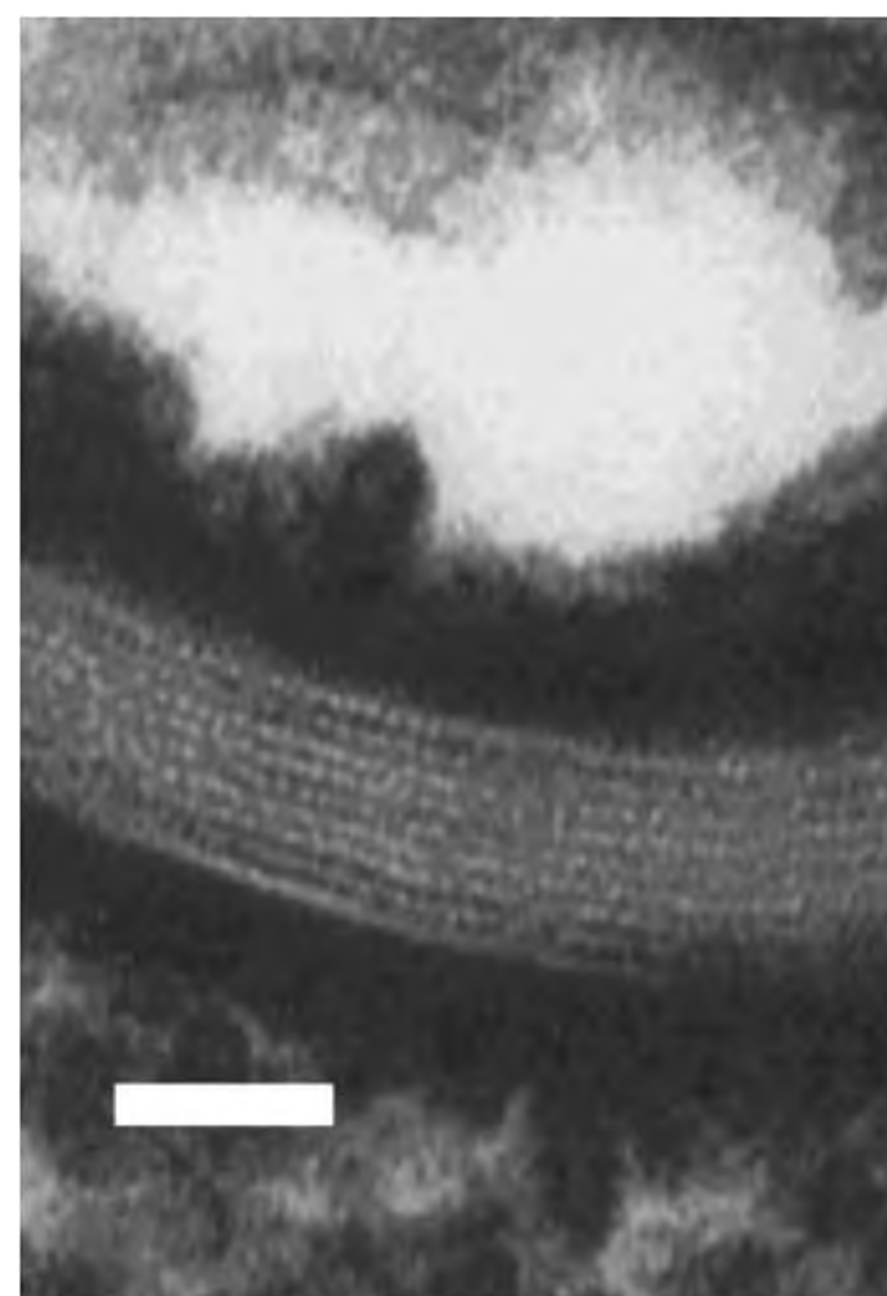


Figura 4.3 Micrografia eletrônica de transmissão revelando lamelas lipídicas intercelulares em um espaço intercelular no estrato córneo (barra branca = 40 nm).

► Barreira antimicrobiana

A barreira de permeabilidade oferece alguma proteção contra infecções. Além disso, a superfície da pele é relativamente seca, tem um pH baixo e contém pouco fósforo. Todas essas características limitam o crescimento de muitas bactérias. As bactérias comensais que vivem na superfície da pele realmente promovem alguma proteção contra potenciais patógenos.

Quando a função de barreira é comprometida, a secreção do conteúdo granular das lamelas é imediatamente acelerada, seguida por estímulo à síntese de colesterol, ácidos graxos, ceramidas, bem como a formação de novos grânulos lamelares até que a função de barreira seja restaurada. O comprometimento da função de barreira pode tornar a pele mais suscetível à infecção. A resposta a esse agravo faz parte da imunidade inata.

Existem ceramidases no estrato córneo que liberam esfingosina livre, di-hidroesfingosina e 6-hidroesfingosina. Essas bases de cadeia longa consistem em antimicrobianos muito potentes e de amplo espectro de ação. A atividade da ceramidase parece aumentar em condições em que a função de barreira de permeabilidade esteja prejudicada. Como observado anteriormente, os grânulos lamelares levam o peptídeo antimicrobiano catelicidina para o estrato córneo. Já se constatou que as bases de cadeia longa e a catelicidina LL37 atuam de forma sinérgica na destruição do *Staphylococcus aureus*.

Além disso, os ácidos graxos derivados dos triglicerídios sebáceos humanos – que incluem alguns ácidos graxos de cadeia curta (C7:0-C11:0), ácido láurico (C12:0) e ácido sapiênico (C16:1 Δ 6) – são conhecidamente antimicrobianos. Os ácidos graxos curtos com número ímpar de carbono são extremamente ativos contra o fungo *Microsporum audouinii*, que provoca a tinea do couro cabeludo (*Tinea capitis*).

► Bibliografia

- Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization with *Staph. aureus*. *J Invest Dermatol*. 2002; 119:433-39.
- Berenson GS, Burch GE. Studies of diffusion of water through dead human skin: The effect of different environmental states and of chemical alterations of the epidermis. *Am J Trop Med Hyg*. 1951;842-53.
- Bibel DJ, Aly R, Shah S, Shinefield HR. Sphingosines: Antimicrobial barriers of the skin. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73:407-11.
- Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol*. 1992; 98:269-73.
- Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Topical sphingolipids in antisepsis and antifungal therapy. *Clin Exp Dermatol*. 1995; 20:395-400.
- Blank IH. Further observations on factors which influence the water content of the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1953; 21:259-69.
- Bouwstra JA, Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1758:2080-95.
- Breathnach AS, Goodman T, Stolinski C, Gross M. Freeze-fracture replication of cells of stratum corneum of human epidermis. *J Anat*. 1973; 114(pt 1):65-812.
- Burtenshaw JM. The mechanisms of self disinfection of the human skin and its appendages. *J Hyg*. 1942; 42:184-209.
- Drake DR, Brogden KA, Dawson DV, Wertz PW. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J Lipid Res*. 2008; 49:4-11.
- Elias PM, Friend DS. The permeability barrier in mammalian epidermis. *J Cell Biol*. 1975; 65:180-91.
- Elias PM. Skin barrier function. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8:299-305.
- Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:823-31.
- Gray GM, Yardley HJ. Different populations of pig epidermal cells: isolation and lipid composition. *J Lipid Res*. 1975; 16:441-7.
- Grayson S, Johnson-Winegar AG, Wintraub BU, Isseroff RR, Epstein EH, Elias PM. Lamellar body-enriched fractions from neonatal mice: Preparative techniques and partial characterization. *J Invest Dermatol*. 1985; 85:289-94.
- Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Amer Acad Dermatol Suppl*. 2001; 29-32.
- Kligman AM. The biology of the stratum corneum. In: Montagna W, Lobitz WC, editors. *The epidermis*. New York: Academic Press; 1964;387-433.
- Landmann L. The epidermal permeability barrier. *Anat Embryol*. 1988; 178:1-13.
- MacKee GM, Sulzberger MB, Herrmann F, Baer RL. Histologic studies on percutaneous penetration with special reference to the effect of vehicles. *J Invest Dermatol*. 1945; 4:175-83.
- Madison KC, Sando GN, Howard EJ, True CA, Gilbert DC, Swartzendruber DC, Wertz PW. Lamellar granule biogenesis: a role for ceramide glucosyltransferase, lysosomal enzyme transport, and the Golgi. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1998; 3:80-6.
- Madison KC, Swartzendruber DC, Wertz PW, Downing DT. Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1987; 88:714-8.
- Motta S, Monti M, Sesana S, Caputo R, Carelli S, Ghidoni R. Ceramide composition of the psoriatic scale. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1182:147-51.
- Nemanic MK, Elias PM. In situ precipitation: A novel cytochemical technique for visualization of permeability pathways in mammalian stratum corneum. *J Histochem Cytochem*. 1980; 28:573-8.
- Odland GF. A submicroscopic granular component in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1960; 34:11-5.
- Payne CD, Ray TL, Downing DT. Cholesterol sulfate protects *Candida albicans* from inhibition by sphingosine *in vitro*. *J Invest Dermatol*. 1996; 106:549-52.
- Ponc M, Weerheim A, Lankhorst P, Wertz PW. New acylceramide in native and reconstructed epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003; 120:581-88.
- Rawlings AV. Recent advances in skin 'barrier' research. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62:671-7.
- Rothman S, Lorincz AL. Defense mechanisms of the skin. *Ann Rev Med*. 1963; 14:215-42.
- Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physiochemical properties. *Toxicol Sci*. 2006; 91:159-65.
- Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of the skin. *Physiol Rev*. 1971; 51:702-47.
- Weitkamp AW, SmiljanicAM, Rothman S. The free fatty acids of human hair fat. *J Am Chem Soc*. 1947; 69:1936-9.
- Wertz PW, Downing DT. Ceramidase activity in porcine epidermis. *FEBS Lett*. 1990; 268:110-2.
- Wertz PW, Downing DT. Ceramides of pig epidermis: structure determination. *J Lipid Res*. 1983; 24:759-65.
- Wertz PW, Downing DT. Cholesterol sulfate: the major polar lipid of horse hoof. *J Lipid Res*. 1984; 25:1320-3.
- Wertz PW, Downing DT. Covalently bound ω -hydroxyceramide in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 917:108-11.
- Wertz PW, Downing DT. Free sphingosine in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1990; 94:159-61.
- Winsor T, Burch GE. Differential roles of layers of human epigastric skin on diffusion rate of water. *Arch Intern Med*. 1944; 74:428-36.
- Wu X, Price GJ, Guy RH. Disposition of nanoparticles and associated lipophilic permeant following topical application to the skin. *Mol Pharm*. 2009; 6:1441-8.

5

Diferenças entre as Peles Masculina e Feminina

Larissa Cannizza Pacheco de Lucca

Davi de Lacerda

- Introdução, 28
- Pele e hormônios, 28
- Epiderme, 29
- Derme, 31
- Hipoderme, 34
- Unhas, 34
- Cicatrização, 35
- Coloração da pele, 35
- Imunologia, 35
- Reações adversas medicamentosas, 36
- Psicopatologia, 36
- Conclusão, 36
- Bibliografia, 36

► Introdução

A pele humana é um importante órgão de interface entre os meios interno e externo, representando, em média, 15% de todo o peso corporal. É responsável por diversas funções orgânicas vitais, sendo fundamental na imunidade inata e adquirida, bem como na regulação da temperatura corpórea; além disso, atua como extenso órgão sensorial, rico em terminações nervosas livres e corpúsculos sensoriais, e como estrutura de barreira.

Nesta função específica, a pele é bastante complexa e não se restringe apenas à mediação simples do trânsito de água, eletrólitos e outras substâncias através da camada córnea. Ademais, protege o corpo tanto de traumatismos físicos e térmicos quanto da radiação ultravioleta e da invasão por microrganismos da flora cutânea normal ou patogênicos.

Desse modo, a pele atua como barreira mecânica e química; além disso, é responsável pela produção de diversos hormônios, interagindo com eles de maneira complexa e dinâmica, e também sofre a ação de hormônios produzidos em outras glândulas e que apresentam receptores em estruturas epidérmicas e dérmicas.

Consiste basicamente em água e proteínas, além de lipídios, carboidratos e oligoelementos, como zinco, cobre e selênio (Figura 5.1).

Em relação à anatomia, a pele é constituída por 3 camadas – epiderme, derme e hipoderme – bastante inter-relacionadas dos pontos de vista estrutural e funcional; porém, apresentam variações regionais em diferentes áreas do corpo, bem como padrão de funcionamento distinto durante o envelhecimento cutâneo em homens e mulheres.

► Pele e hormônios

A síntese de vitamina D3 – responsável pela regulação do metabolismo do cálcio – ocorre, em geral, nas camadas basal e espinhosa após exposição à radiação UVB e depende da dose de radiação que penetra na pele. Desse modo, negros necessitam de maior exposição solar para sintetizar doses de vitamina D3 equivalentes às dos caucasianos, uma vez que, nestes, há

absorção de até 30% do UVB incidente contra 5% nos negros. Não há estudos que demonstrem diferenças na quantidade de vitamina D3 sintetizada na pele de homens e mulheres em condições fisiologicamente habituais.

A pele também é alvo da ação de diversos outros hormônios, como os glicocorticoides e os esteroides sexuais produzidos pelas suprarrenais e gônadas. Dentre as ações dos corticoides na pele, destacam-se sua atividade anti-inflamatória e inibidora da cicatrização e síntese de colágeno, bem como sua propriedade vasoconstritora.

Os estrogênios e progestógenos parecem atuar estimulando a diferenciação epidérmica – fato este corroborado pela atrofia cutânea observada após a menopausa. Além disso, exercem funções em nível de glândulas sebáceas e revestimento hidrolipídico, e, conforme sua produção declina com o passar da idade, observa-se importante xerose cutânea nas fases climática e de pós-menopausa.

Os androgênios apresentam receptores específicos em glândulas sebáceas, sudoríparas apócrinas e folículos pilosos de determinadas regiões corporais, atuando por meio de sua forma ativa – a di-hidrotestosterona. Nos homens, a maior produção desse hormônio, aliada à maior quantidade de receptores androgênicos nos anexos cutâneos, determina as maiores taxas de secreção de sebo e suor observadas ao longo de toda a vida.

Os androgênios desempenham um papel funcional determinante na pele. Nos homens, com função gonádica normal, a testosterona oriunda dos testículos representa 95% dos androgênios, enquanto os 5% restantes resultam da conversão da androstenediona suprarrenal. Os testículos também secretam pequenas quantidades de 5-alfa-di-hidrotestosterona (5 α -DHT), um hormônio muito mais potente que a testosterona, embora ambas se liguem ao mesmo receptor nuclear de androgênio (AR).

A testosterona é convertida na pele a 5 α -DHT por duas enzimas diferentes: 5 α -redutase dos tipos I e II. A enzima 5 α -redutase não se encontra distribuída por igual nas células cutâneas. A região da barba masculina e a linha de implantação do cabelo são dependentes da 5 α -DHT para estimulação das células produtoras de pelo. Existem bloqueadores específicos e inespecíficos da enzima 5 α -redutase dos tipos I ou II, cujo bloqueio durante a vida adulta resulta em melhora da alopecia androgênica.

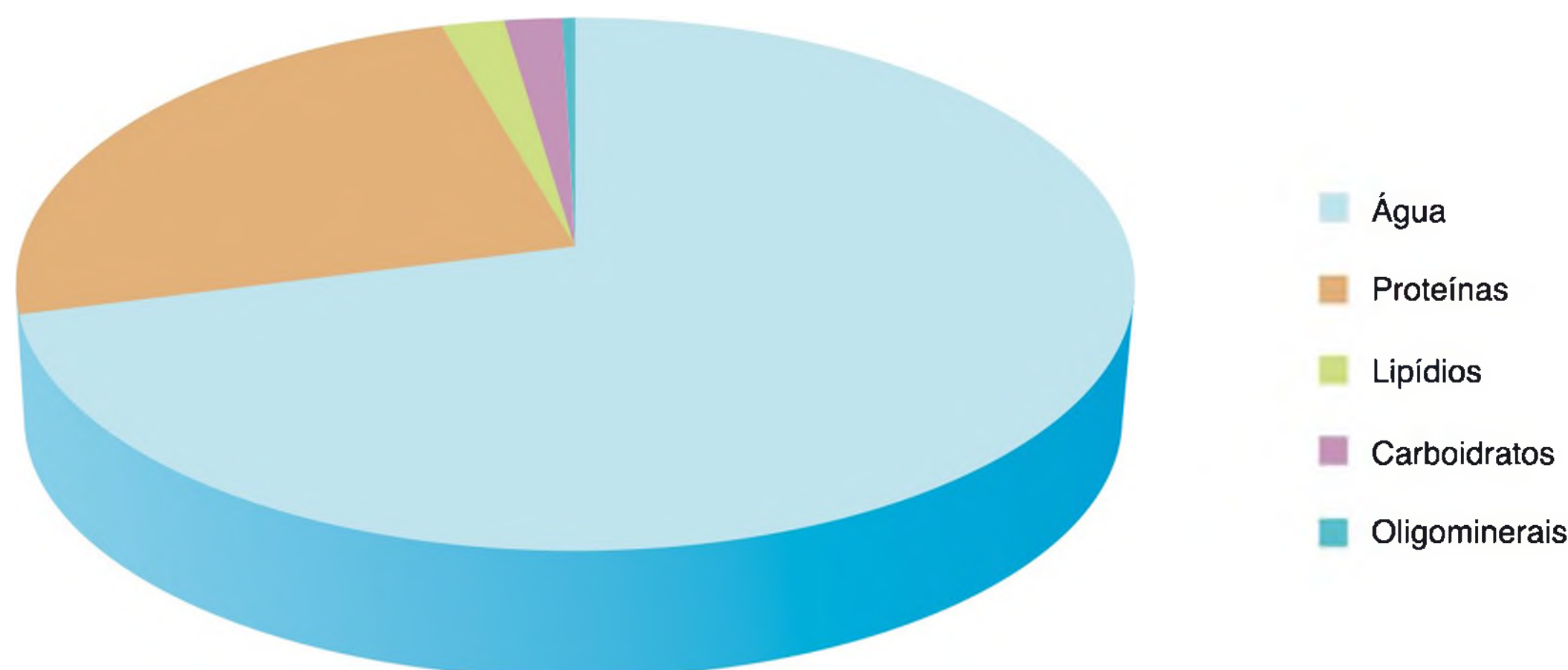


Figura 5.1 Composição aproximada da pele.

É comprovado que o extrato de chá-verde inibe a enzima 5 α -redutase do tipo I, enquanto vários outros fitoterápicos conseguem inibir os tipos I e II dessa enzima. Entre esses fitoterápicos, estão *Serenoa repens*, *Artocarpus incisa*, isoflavonoides e lignanas, alizarina e curcumina. Tais substâncias têm valor cosmecêutico potencial caso seja elaborado um método de expor as células dos folículos pilosos a altas concentrações das mesmas.

Em homens e mulheres, a aromatase transforma androgênios em estrógenos, os quais, nos homens, estimulam o crescimento dos pelos, ao que tudo indica, por prolongar a fase anágena. Além disso, atua de modo direto nas glândulas sebáceas, reduzindo seu tamanho e sua atividade. Alguns cosmecêuticos disponíveis contêm fitoestrógenos – tais como isoflavonas de soja e lignanas – como ingredientes ativos. O efeito desses produtos na pele masculina não é bem compreendido e ainda não se sabe até que ponto eles podem beneficiá-la ou exercer efeitos adversos se usados de maneira contínua e em grande concentração e quantidade.

Em geral, a testosterona plasmática biodisponível diminui 2% ao ano após atingir seu máximo a partir da puberdade – o que não provoca problemas significativos. A reposição de androgênios depois da quarta ou da quinta década de vida resulta em aumento da massa muscular, diminuição dos depósitos de gordura e aumento da sensação global de bem-estar. Portanto, a terapia de reposição hormonal é uma tendência crescente para os homens mais idosos.

Já o consumo exagerado de androgênios é comum em adultos jovens e para fins de fisiculturismo. Tanto os usos clínicos como não clínicos dos androgênios influenciam a constituição da pele. No entanto, ainda não se sabe como os cosmecêuticos atuam para reduzir os efeitos colaterais indesejáveis nessas situações.

► Epiderme

■ Anatomia e fisiologia básicas

A epiderme é a camada mais superficial da pele, de origem ectodérmica e composta por epitélio estratificado pavimen-

toso queratinizado. A espessura média é de 50 μ m, e a densidade celular é de aproximadamente 50 mil células nucleadas por mm^2 com pequenas variações regionais.

As regiões palmoplantares são as mais espessas, enquanto as pálpebras, o escroto e o pênis representam a pele mais delicada do corpo. A região posterior do corpo é quase sempre mais espessa que a anterior, e as partes laterais, mais espessas que as mediais. A mucosa oral, exceto o palato duro e o dorso da língua, não apresenta camada granular ou córnea. Ela é avascular, e 80% de sua celularidade é representada pelos queratinócitos, cuja atividade primordial é sintetizar proteínas estruturais resistentes – as citoqueratinas –, as quais ajudam a compor o citoesqueleto celular. Os queratinócitos apresentam ainda um cimento intercelular, o glicocálice, semelhante a um gel glicoproteico, que contribui na coesão intercelular, porém permite a passagem de substâncias hidrossolúveis.

A epiderme sofre um processo contínuo de diferenciação celular a partir de um *pool* de células-tronco germinativas, diferenciando-se em 5 camadas sucessivas: basal, espinhosa, granular, lúcida (exclusiva das regiões palmoplantares) e córnea.

Acredita-se que as células basais sofram uma divisão a cada 19 dias e que sua migração transepidérmica até a superfície granular dure em torno de 35 dias, enquanto se estima que o tempo de trânsito dentro da camada córnea seja de 14 dias. Logo, o período de renovação epidérmica total é de 59 a 75 dias.

Hoje, o estrato córneo é considerado uma estrutura metabolicamente ativa, com importante participação na resposta inflamatória e interação com as camadas epidérmicas subjacentes, além de integrar a barreira cutâneo-epidérmica.

A barreira cutânea é composta, em especial, pelos corneócitos e por uma matriz lipídica bilamelar rica em ceramidas, colesterol e ácidos graxos, responsáveis por manter a umidade e estabilidade da camada córnea, garantindo o grau de hidratação normal da pele (Figura 5.2).

Os corneócitos – células proteináceas anucleadas alongadas, cujo comprimento chega a ser 100 vezes maior que a espessura – formam extensas interconexões de suas membranas celulares, produzindo um envoltório externo de alta resistência. Tais células formam uma barreira física à perda hídrica, bem como à entrada de agentes químicos e microrganismos.

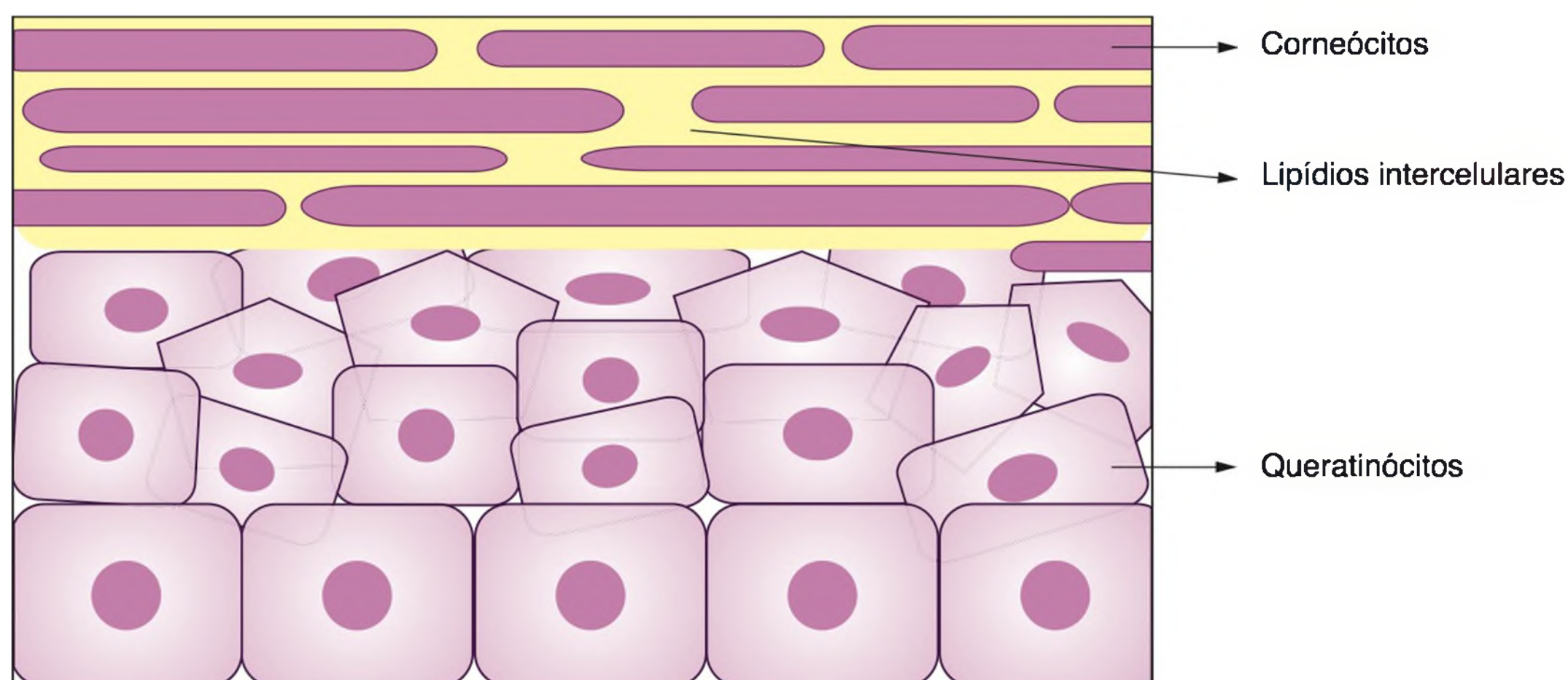


Figura 5.2 Representação esquemática da barreira cutânea.

Quando hidratados, os corneócitos dão elasticidade ao estrato córneo. Ácidos graxos, ceramidas e colesterol ocupam o espaço intercelular da camada córnea e organizam-se em duplas camadas lipídicas, através das quais penetram a maioria das substâncias tópicas aplicadas sobre a pele.

Os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel respondem pelo restante dos constituintes celulares.

Os melanócitos, originados da crista neural, migram para a epiderme durante a embriogênese e são responsáveis pela produção de melanina. Estão em número aproximado de uma célula para cada 4 a 10 queratinócitos, tendo máxima densidade na pele da região genital, tanto masculina quanto feminina.

A melanina, produzida por meio da atividade enzimática da tirosinase sobre o aminoácido tirosina, é armazenada em estruturas citoplasmáticas chamadas melanossomas, os quais, nos estágios mais avançados de maturação, são transferidos às regiões dendríticas dos melanócitos e transferidos aos queratinócitos daquela unidade epidermomelânica.

O número de melanócitos varia nas diferentes regiões do corpo e aumenta após a exposição repetida à luz ultravioleta. As variações étnicas na pigmentação da pele são causadas, sobretudo, por diferenças na atividade dos melanócitos e na distribuição dos melanossomas na epiderme, uma vez que o número de melanócitos é o mesmo nas diferentes cores e também entre homens e mulheres.

As células de Langerhans situam-se na pele em concentração semelhante à dos melanócitos, entre 460 e 1.000/mm², e compreendem de 3 a 6% da população celular epidérmica, não havendo diferenças significativas entre os sexos em condições fisiológicas.

As células de Merckel localizam-se na camada basal e na bainha dos folículos pilosos, com máxima densidade nas regiões palmoplantares. Atuam como mecanorreceptores e também participam da sensibilidade tátil. Sua origem é incerta, e podem derivar da crista neural ou de células-tronco epiteliais.

■ Diferenças entre os sexos

Estudos ultrassonográficos e análises histológicas demonstram que os homens apresentam maior espessura epidérmica que as mulheres durante toda a vida, com progressivo adelga-

çamento de forma linear. Tal fato, contudo, não é observado na epiderme feminina, que se mantém com espessura quase constante até a 5ª década de vida, com posterior adelgaçamento (Figura 5.3).

Apesar das diferenças na espessura epidérmica, a extensibilidade cutânea em ambos os sexos mantém-se constante até a 7ª década, em oposição à elasticidade e ao tempo de relaxamento de pele após pinçamento, os quais diminuem de modo progressivo.

A espessura da epiderme parece ser dependente, sobretudo, da ação dos androgênios. É comprovado que a testosterona aumenta a queratinização das células epidérmicas no prepúcio humano. Tais diferenças relacionadas ao sexo são importantes para fins de criação e utilização de cosmecêuticos, visto que quase todos os de ação tópica disponíveis hoje são limitados à camada epidérmica, e até mesmo aqueles que conseguem induzir alterações dérmicas têm a epiderme como barreira ou membrana moduladora. Os produtos testados em mulheres exerceriam ações diferentes nos homens em decorrência de diferenças hormonalmente dependentes na espessura da pele e na função dos queratinócitos.

Do ponto de vista teórico, a epiderme mais fina permitiria uma penetração mais profunda da radiação UV na junção dermoepidérmica masculina, influenciando melanócitos e agravando o fotoenvelhecimento da derme, talvez explicando o motivo de os cânceres de pele, sobretudo o melanoma, serem mais prevalentes nos homens. Os cosmecêuticos com potencial para aumentar a espessura da epiderme, a opacidade à radiação UV ou a capacidade de reparar a lesão do DNA induzida pela radiação UV também poderiam ser benéficos para a prevenção do câncer de pele em homens.

Com relação à composição da barreira cutâneo-epidérmica, observa-se maior filme lipídico no sexo masculino, o que se deve, em parte, ao maior número e capacidade funcional das glândulas sebáceas e à maior espessura da epiderme. A permeabilidade do estrato córneo é determinada pelo grau de hidratação da pele, espessura da camada córnea e características químicas da molécula permeadora. Não há estudos científicos suficientes demonstrando diferenças na permeabilidade cutânea entre os sexos.

Todavia, já foi observado que a permeabilidade cutânea é maior à noite do que pela manhã tanto em homens quanto em mulheres e que ela se altera ao longo da vida em condições

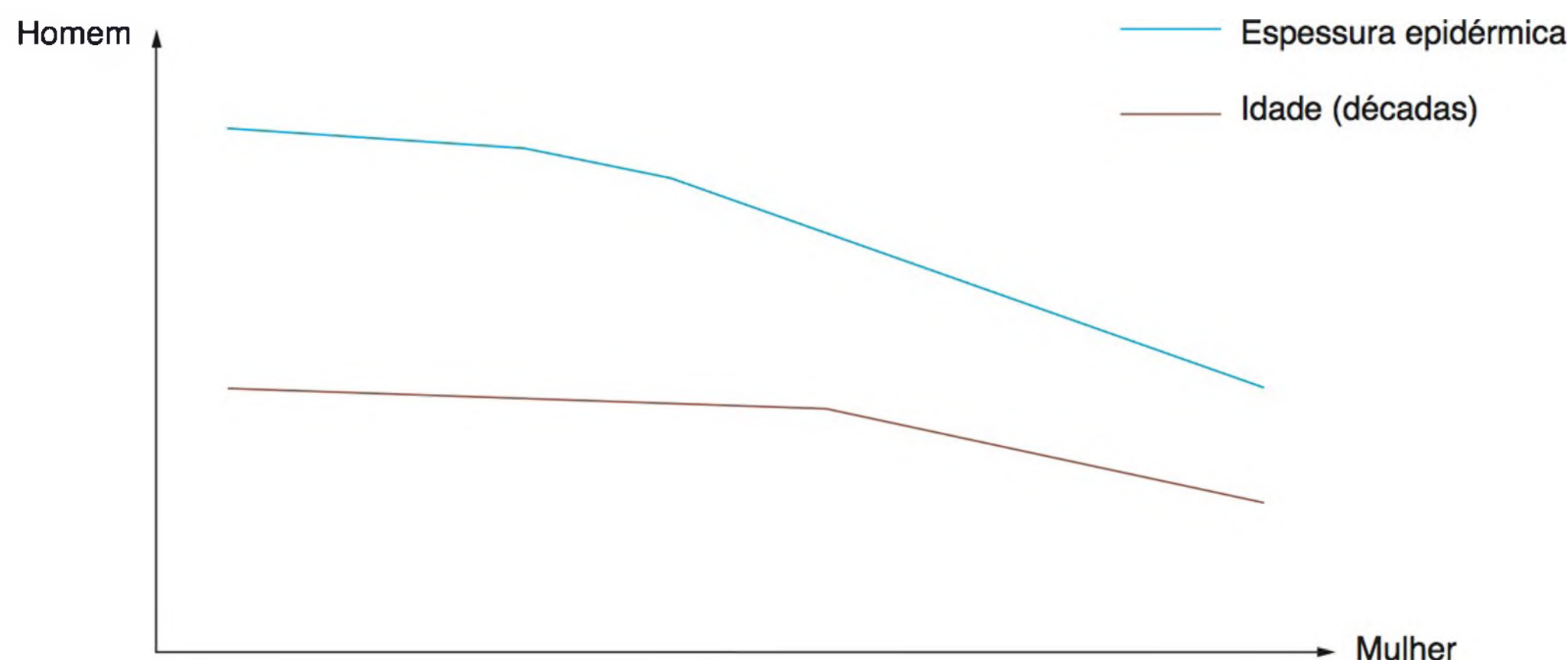


Figura 5.3 Representação esquemática da espessura epidérmica — homens x mulheres.

fisiológicas, o que pode ter relevância clínica na administração tópica de diversos medicamentos e cosmeceuticos.

Agressões diárias do meio ambiente – como vento, sol, umidade relativa baixa e aplicação de agentes de limpeza e de outras substâncias na pele – interferem na estabilidade e integridade da barreira cutânea. Tais fatores reduzem a quebra enzimática da filagrina em aminoácidos do fator de hidratação natural e prejudicam o processo de descamação natural dos corneócitos, o que diminui a quantidade de água nas camadas superficiais do estrato córneo e torna a pele mais desidratada e sem brilho tanto em homens quanto em mulheres.

Os fetos de camundongo do sexo masculino apresentam retardamento no desenvolvimento de barreira em comparação com os do sexo feminino. A administração de estrogênio a ratas grávidas acelera o desenvolvimento de barreira, enquanto a 5 α -DHT o retarda. A função de barreira de camundongos castrados é comprometida depois da reposição de testosterona. Além disso, a aplicação tópica de androgênio retarda a recuperação da função de barreira em camundongos sem pelos após a retirada da epiderme com fitas de celofane. A aplicação concomitante de 17 β -estradiol sobrepuja o retardo.

Uma experiência realizada em um homem com 58 anos de idade e hipogonadismo, o qual recebia terapia de reposição de testosterona, revelou tanto retardamento consistente da recuperação da função de barreira após a retirada dos pelos com fita durante o pico hormonal quanto melhora quando os níveis hormonais eram mínimos.

Já foi descrito que, após 7 dias, a aplicação tópica 2 vezes/dia de gel de cafeína a 0,5% consegue melhorar a função de barreira nos homens, mas não nas mulheres. O mecanismo proposto é que as concentrações elevadas de cafeína inibem a enzima fosfodiesterase, elevando as concentrações intracelulares de cAMP.

O androgênio mais potente, 5 α -DHT, exerce o efeito contrário e reduz as concentrações intracelulares de cAMP por meio da inibição da adenilciclase. A curta duração desse estudo não permite inferir se tais modificações podem ser mantidas por um período prolongado, visto que o uso oral contínuo de doses elevadas de cafeína resulta em tolerância (graças à suprarregulação dos receptores de adenosina).

O pH da epiderme normal é pouco ácido, em torno de 4,5 a 5,5, variando em diferentes partes do corpo, resultado basicamente da secreção sebácea e da sudorípara. Dessa maneira, a pele seca é, em geral, mais ácida que a pele oleosa, a qual pode atingir um pH de 6,0. Como a derme é rica em vasos sanguíneos e linfáticos, seu pH tende a ser mais alto – em torno de 6,5.

Com relação ao pH cutâneo, os estudos científicos demonstram resultados conflitantes: um deles não evidenciou diferença significativa do pH cutâneo em relação ao sexo; outro, porém, relatou que o pH da pele feminina é mais baixo que o da pele masculina; quatro outros estudos revelaram que o pH da pele masculina é, de modo significativo, mais baixo que o da pele feminina. Essas pesquisas empregaram metodologias diferentes e coletaram amostras de várias partes do corpo.

É muito importante realizar experiências melhores para que se possa estabelecer de modo preciso se o pH da pele difere entre homens e mulheres e qual é o motivo disso. Acredita-se que o pH da pele é de extrema importância para as propriedades do estrato córneo e para o ecossistema da flora. A pele apresenta boa capacidade de tamponamento. Após a aplicação de um ácido ou de uma base na pele, o pH, em geral, retorna às condições basais em questão de horas (ou menos). Cremes

com pH diferentes modificam a ação dos ingredientes ativos na pele, e a adaptação dos produtos às diferenças de pH relacionadas ao sexo poderia promover melhora efetiva nos cuidados com a pele masculina. Além disso, foi observado que o pH da pele diminui rapidamente ao longo do dia em ambos os sexos e é discretamente menor nas porções distais dos membros em homens.

► Derme

■ Anatomia e fisiologia básicas

Trata-se da camada intermediária da pele, de origem mesodérmica, composta por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas e elásticas, vasos sanguíneos, estruturas nervosas e musculares. É dividida em 3 porções para fins didáticos: derme papilar (ou superficial), reticular ou profunda e adventicial (ou perianexial).

As principais moléculas dérmicas são o colágeno e a elastina – estruturas proteicas –, bem como glicosaminoglicanos (GAG) e proteoglicanos – polímeros biológicos compostos por açúcares retentores de água. O colágeno é a proteína mais abundante no corpo humano, garantindo o suporte estrutural da pele, e é composto basicamente por glicina, prolina e hidroxiprolina. Já a elastina é uma proteína distensível, responsável pela elasticidade cutânea, apresentando, em especial, desmosina e isodesmosina. Os glicosaminoglicanos, os quais formam longas cadeias de carboidratos capazes de reter água na derme, são representados, sobretudo, pelo ácido hialurônico e pela condroitina.

A celularidade da derme é atribuída basicamente a fibroblastos, histiócitos, mastócitos e células de Langerhans. Linfócitos, plasmócitos e outros elementos figurados do sangue apresentam-se de maneira transitória na derme e em número variável. Os fibroblastos derivam de células mesenquimais e são produtores de colágeno e substância fundamental, enquanto as demais células residentes participam da imunologia cutânea.

A microvasculatura dérmica é dividida em 2 importantes plexos, interligados entre si: o plexo vascular superficial ou subpapilar – o qual define o limite entre a derme papilar e reticular, estendendo-se para envolver estruturas anexiais – e o plexo vascular profundo, que separa a derme reticular do tecido celular subcutâneo.

A inervação da derme é feita basicamente por nervos autônomos, derivados do sistema nervoso autônomo simpático, com fibras, em sua maioria, adrenérgicas. Essas fibras suprem vasos sanguíneos, folículos pilosos e glândulas sudoríparas apócrinas e écrinas.

Os nervos sensoriais são sempre mielinizados e, em algumas regiões corpóreas, formam órgãos terminais específicos (palmas, plantas, lábios e genitais), também chamados de corpúsculos sensoriais. Embora sejam denominados órgãos terminais, funcionalmente representam o início da transmissão dos impulsos sensoriais até o sistema nervoso central (Tabela 5.1).

A musculatura dérmica é composta por músculos tanto lisos – músculos eretores dos pelos, túnica dartos da genitália externa e aréola mamária – quanto estriados, presentes na pele do pescoço (platisma) e da face (mímica).

A derme abriga também os anexos cutâneos, como glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, além de folículos pilos-sebáceos.

Tabela 5.1 Principais corpúsculos sensoriais e funções.

Corpúsculo	Função
Krause	Sensibilidade ao frio
Meissner	Sensibilidade tátil
Ruffini	Sensibilidade térmica
Vater-Pacini	Pressão

As glândulas sudoríparas écrinas estão dispersas por toda a pele, sobretudo nas regiões palmoplantares e axilares, e são compostas por 3 segmentos: porção secretora e condutos intradérmico e intraepidérmico.

Já as glândulas apócrinas encontram-se, em sua maioria, nas regiões axilares, inguinocrurais e perimamílares, apresentando 2 segmentos: porção secretora e conduto excretor, que desemboca direto no folículo piloso, acima do ponto de inserção da glândula sebácea.

As glândulas sebáceas, por sua vez, distribuem-se nos mesmos locais dos folículos pilosos, sendo inversamente proporcionais ao tamanho do pelo. Não são encontradas nas regiões palmoplantares e apresentam-se ectopicamente distribuídas no prepúcio, nos lábios e na mucosa jugal, nos quais recebem a denominação de grânulos de Fordyce. Seu desenvolvimento e sua atividade são regulados, sobretudo, por fatores hormonais, em especial pelos androgênios.

Os pelos são estruturas filiformes, compostas por células queratinizadas produzidas pelos folículos pilosos, e são divididos, em especial, por 3 tipos: lanugo ou lanugem (pili-ficação fetal), pelos velus (pilosidade fina e clara) e pelos terminais (longos, pigmentados e compostos por córtex e medula). Apresentam ciclo de desenvolvimento dividido em 3 fases: anágena (ou de crescimento), catágena (ou de involu-ção) e telógena (ou de repouso). Entretanto, há outras 2 fases recém-descritas na literatura: exógena e kenógena. A primeira precede a anágena e representa o momento de exclusão da haste pilar, diferindo da fase telógena, que é quiescente; a fase kenógena representa o folículo vazio antes da próxima fase anágena, podendo ser encontrada em indivíduos normais. No entanto, é mais comum em pessoas com alopecia androgené-tica (Figura 5.4).

Diferenças entre os sexos

A derme masculina é mais espessa e apresenta vasculatura superficial mais abundante do que a feminina. A espessura da derme depende dos androgênios – di-hidroepiandrosterona (DHEA) –, aumenta a síntese de pró-colágeno e inibe a meta-loproteinase 1 (MMP-1) da matriz, uma enzima que degrada as proteínas da matriz extracelular. A DHEA também aumenta as concentrações do inibidor tecidual da metaloproteinase 1 (TIMP-1) e da estromelisina-1. A ação combinada dessas enzi-mas resulta no maior depósito de colágeno observado na pele masculina.

A espessura da derme diminui com a idade, tanto em homens como em mulheres. Alguns autores descrevem que a diminuição da espessura da derme masculina começa de modo linear aos 20 anos de idade, enquanto, nas mulheres, a espessura da derme permanece constante até em torno dos 50 anos de idade e, depois, começa a diminuir.

De modo geral, parte-se do pressuposto que as rugas apa-recem mais tarde nos homens, em torno da 4ª década de vida, e são mais profundas nas mulheres. Isso resulta da fragilidade da matriz extracelular e da lipoatrofia facial associada ao enve-lhecimento. A prevenção precoce da redução da espessura dér-mica poderia ser benéfica para a pele masculina, retardando, assim, a necessidade de tratamentos mais agressivos.

Fibras colágenas

Em ambos os sexos, há diminuição progressiva da den-sidade colagênica ao longo da vida, embora as fibras coláge-nas nos homens sejam mais densas e compactadas que nas mulheres. Esse é um dos fatores responsáveis pelo envelheci-mento intrínseco mais tardio, porém mais acentuado, no sexo masculino.

Com relação ao fotoenvelhecimento, estudos demonstram que certos hábitos de vida – como, p. ex., maior exposição solar sem uso de fotoprotetores, maiores taxas de tabagismo e alimentação inadequada – contribuem para o aparecimento mais precoce e intenso de elastorrexe e telangiectasias no sexo masculino com o decorrer dos anos.

Com base nas alterações dérmicas que levam à formação de rugas mais profundas no homem, é possível propor uma expli-cação para o fato de que as terapêuticas de abordagem cosme-cêutica da pele masculina apresentem respostas mais lentas ou menos significativas, em comparação às obtidas na pele femi-

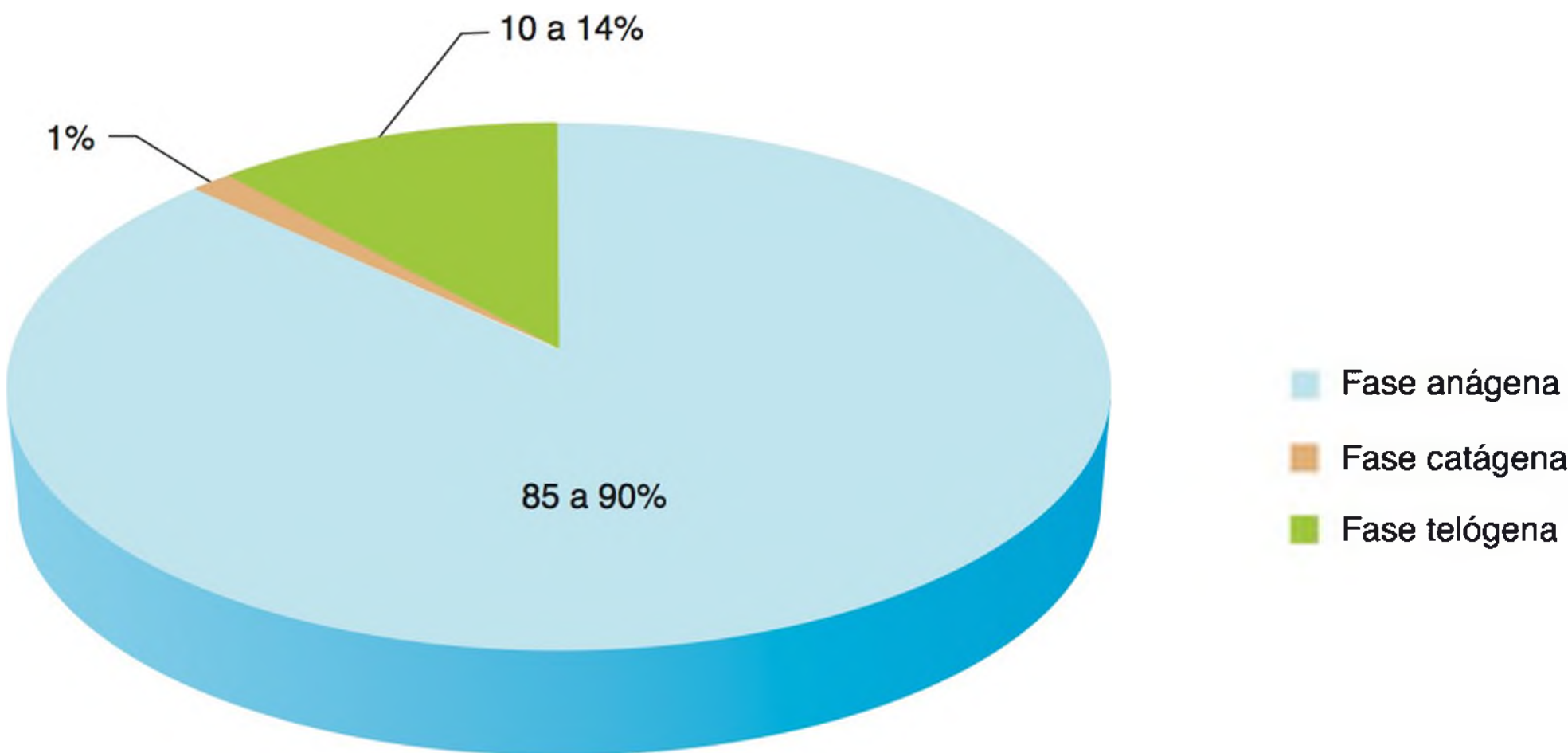


Figura 5.4 Tricograma normal do couro cabeludo.

nina, visto que, nesta, a melhora das imperfeições superficiais é proporcionalmente mais impactante (Figura 5.5).

Glândulas sudoríparas

Estudos sugerem que, embora a quantidade de glândulas sudoríparas seja menor nos homens que nas mulheres, eles apresentam maior taxa de sudorese ao longo de toda a vida. Quando considerados indivíduos da mesma faixa etária, a taxa de sudorese no sexo masculino chega a ser o dobro dessa taxa no sexo feminino. Tal diferença quantitativa e funcional torna o sexo masculino mais predisposto ao desenvolvimento de dermatoses relacionadas a estados hiper-hidróticos, tanto écrinos quanto apócrinos.

Os hormônios sexuais – além de essenciais para a maturação das glândulas sudoríparas apócrinas localizadas nas axilas

e nas regiões periareolares, perineal e circum-oral – tornam-se ativos pouco antes da puberdade, embora não sejam necessários para a manutenção dessas glândulas. A gonadectomia de pacientes adultos não influencia a produção apócrina. O produto dessas glândulas é inodoro, e o odor das glândulas apócrinas é dependente da flora e do pH da pele. A flora da pele masculina é diferente da feminina, o que pode decorrer das diferenças no teor de sebo e no volume de suor. A produção de suor diminui com o envelhecimento, tanto em homens como em mulheres.

Glândulas sebáceas

Nos homens, é observado maior número de glândulas sebáceas em todas as regiões corporais quando comparado ao sexo feminino. Além disso, elas encontram-se hipertrofiadas



Figura 5.5 Diferenças estruturais pré-/pós-uso de nutracêutico à base de complexo biomarinho®, por 120 dias, por homem e mulher de 43 anos de idade e fotótipo III: percebe-se resposta mais satisfatória da qualidade da pele feminina em relação à masculina. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

e hiperfuncionantes, conferindo à pele masculina maior brilho e oleosidade. Isso se deve, sobretudo, ao maior estímulo androgênico sobre as glândulas sebáceas e também ao fato de os sebócitos nos homens apresentarem até 3 vezes mais receptores androgênicos que nas mulheres.

Os homens apresentam maior produção de sebo, e seus poros são maiores. Homens caucasianos produzem, em média, 3 µg de sebo por cm², enquanto as mulheres produzem 0,7 µg de sebo/cm². Os tipos graves de acne são mais frequentes nos homens. A transformação da testosterona em 5α-DHT e a síntese de lipídios sebáceos nos sebócitos humanos são reguladas pelo ácido linoleico, ligante do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR). Não se sabe se o uso tópico de ácidos graxos ou modificações da dieta conseguem modular a produção de sebo.

O sebo, por sua vez, exibe propriedade de impermeabilização à água e é importante para a flexibilidade do estrato córneo. Todavia, a oleosidade excessiva é uma queixa cosmética comum dos homens. Enquanto a produção de sebo cai de maneira abrupta após a menopausa, ela se mantém significativa nos homens até os 80 anos de idade.

Folículos pilosos

Os pelos terminais aparecem em pré-púberes no couro cabeludo, nas sobrancelhas e nos cílios e, após a puberdade, por estímulo androgênico, desenvolvem-se nas axilas, regiões genitais e na face (barba) a partir de pelos velus, em ambos os sexos. Contudo, nos homens, pela maior produção e atividade dos andrógenos, tendem a ser mais espessos que nas mulheres.

Com relação ao ciclo do pelo, quando analisados tanto homens quanto mulheres com densidade capilar normal, há trabalhos na literatura demonstrando maior número de folículos totais e tratos fibrosos nas regiões frontal e vértex no sexo masculino. Os mesmos estudos evidenciaram também maior número de folículos telógenos no sexo feminino, o que vai de encontro à maior incidência de mulheres com queixa de eflúvio telógeno. Entretanto, tais resultados contrariam dados prévios de tricograma, os quais apresentam maior número de telógenos em homens.

Folículos pilosos em diferentes regiões do corpo têm ciclos em ritmos distintos, com maior duração da fase anágena no couro cabeludo que no tronco e nas sobrancelhas, em ambos os sexos. A duração da fase anágena determina o comprimento do cabelo, e o volume do bulbo determina o diâmetro do fio, independentemente do sexo.

Há também variações sazonais no ritmo de crescimento dos pelos, as quais são bem nítidas nos animais por influências hormonais e imperceptíveis no ser humano.

A gestação é outro fator que determina alterações no ciclo do pelo, com prolongamento da fase anágena, diminuição da densidade capilar no 2º e 3º trimestres e eflúvio telógeno pós-parto.

São descritos na literatura diversos fatores reguladores do ciclo do pelo, tanto em homens quanto em mulheres (Tabela 5.2).

► Hipoderme

■ Anatomia e fisiologia básicas

É a camada mais profunda da pele, também conhecida como tecido celular subcutâneo, de origem mesodérmica,

Tabela 5.2 Principais fatores reguladores do ciclo do pelo.

Indução fase anágena	Inibição fase anágena
Fator de crescimento insulina-símile (IGF-1)	Peptídio relacionado ao hormônio paratireoide (PTHp)
	TGF-β
	IL-1
	TNF-α

composta, em sua maioria, por adipócitos, dispostos em lóbulos separados por septos fibroconjuntivos.

O tecido gorduroso apresenta importantes funções, como reserva energética, proteção mecânica, isolamento térmico e motilidade da pele em relação a estruturas subjacentes.

■ Diferenças entre os sexos

Do ponto de vista anatômico, estudos histológicos evidenciam que, no sexo masculino, os lóbulos adiposos são menores e os septos fibroconjuntivos orientados de modo oblíquo à superfície da pele, o que determina menor espessura e maior resistência mecânica ao panículo adiposo masculino. Já no sexo feminino, os septos de tecido conjuntivo são perpendiculares à epiderme, facilitando a herniação adiposa através da derme.

Quando considerados índices de massa corporal (IMC) semelhantes, os homens tendem a apresentar maior índice de massa magra que as mulheres.

Além disso, o sexo masculino apresenta padrão central de distribuição de gordura, com maiores taxas de gordura visceral e, por consequência, maior risco de complicações cardiovasculares. No sexo feminino, em contrapartida, predomina o padrão periférico de distribuição de gordura, com maior depósito adiposo nos membros e no quadril.

Tais diferenças no padrão de distribuição de gordura entre os sexos devem-se tanto a fatores hormonais sistêmicos, hormônios sexuais circulantes, quanto a locais, como a conversão dos andrógenos em estrógenos via aromatase do tecido adiposo.

► Unhas

São anexos cutâneos compostos por 4 tecidos epiteliais – matriz, leito ungueal, hiponíquio e pregas ungueais proximal e laterais – e um produto córneo final, a lâmina ungueal. Compostas, em especial, por água, aminoácidos (cistina, arginina e ácido glutâmico), lipídios, vitaminas e minerais (zinco, selênio e ferro), apresentam diversas funções, como proteção da falange distal e defesa contra agressões do meio ambiente, além de preensão e embelezamento estético, sobretudo em mulheres.

Estudos científicos evidenciaram que a velocidade de crescimento das unhas das mãos (em média 1 mm por semana) é superior à das unhas dos pés (0,5 mm semanal) e que as unhas dos polegares e háluces crescem mais rápido que as demais unhas.

Não há trabalhos suficientes na literatura que demonstrem diferenças significativas na composição ungueal entre

os sexos. No entanto, observou-se o crescimento ungueal mais rápido nos homens que nas mulheres. Em ambos os sexos, o pico da velocidade de crescimento das unhas dá-se por volta da segunda e terceira décadas de vida e declina de modo progressivo a partir dessa faixa etária. A gravidez também é considerada um fator acelerador do crescimento ungueal.

► Cicatrização

As diferenças no padrão de cicatrização entre os sexos devem-se, em especial, a fatores hormonais, como demonstram diversos estudos científicos que apontam os estrógenos como aceleradores do processo cicatricial.

Os hormônios sexuais influenciam bastante a cicatrização das feridas. De modo geral, aceita-se que 5α -DHT iniba o reparo, enquanto 17β -estradiol o acelere. É interessante mencionar que Gilliver *et al.* descreveram que a terapia hormonal de camundongos gonadectomizados (em comparação com camundongos do sexo feminino) promovia efeitos distintos na cicatrização das feridas quando eram empregados os mesmos hormônios. Nas suas experiências, a testosterona não inibiu a cicatrização das feridas nas fêmeas como fazia nos machos, talvez devido ao fato de a aromatase converter, de maneira significativa, a testosterona em estrogênio nas fêmeas. Isso também pode implicar significativas diferenças de comportamento celular em decorrência dos genes do cromossomo Y. Em contrapartida, constatou-se que o fator inibidor dos macrófagos (MIF) comprometia a cicatrização das feridas nas fêmeas, mas não nos machos.

A complexidade das diferenças da cicatrização das feridas relacionadas ao sexo é enfatizada em estudos realizados em vítimas de queimaduras. As mulheres apresentam taxas de mortalidade mais elevadas em comparação com lesões semelhantes – o que é corroborado por experiências em camundongos. Pelo que se pode observar, após a queimadura há um aumento da secreção de estrogênio nas mulheres com consequente resposta inflamatória indesejável.

A observação da cicatrização de feridas nos seres humanos mostra que as feridas no homem idoso cicatrizam mais lentamente do que em mulheres da mesma faixa etária. Não se sabe ainda se a aplicação tópica preventiva de fitoestrogênios (cosmecêuticos) na pele masculina poderia melhorar essa defasagem.

► Coloração da pele

As diferenças de coloração da pele são evidenciadas por análise espectrofotométrica e devem-se tanto a fatores extrínsecos, como maior índice de exposição solar desprotegida, tabagismo e alimentação inadequada, quanto a intrínsecos, genético-hormonais, com maior concentração de pigmentos naturais, como melanina e carotenos.

Já foi descrito que os homens apresentam pele mais escura e menos reflexiva que as mulheres dentro dos mesmos grupos étnicos. As possíveis explicações incluem o maior teor de melanina e a derme mais vascularizada dos homens, os quais tendem a apresentar pigmentação mais intensa após a exposição à radiação UV e retêm a coloração por mais tempo. Tais

mudanças surgem durante a puberdade, sugerindo dependência hormonal.

A espessura dos pelos faciais masculinos também influencia a percepção da cor da pele masculina.

A adaptação dos veículos dos cosmecêuticos à percepção socialmente aceitável e desejável da pele masculina é importante e representa um desafio na elaboração de produtos para homens. Por exemplo, enquanto produtos do tipo *make-up* não são aceitos com facilidade pelos homens como técnica de camuflagem, loções de autobronzeamento não apresentam taxas de rejeição semelhantes – embora ainda haja controvérsias em relação aos benefícios das loções de autobronzeamento contendo di-hidroxiacetona.

A aplicação dessas loções foi benéfica para alguns pacientes porque modificou o tom da pele sem necessidade de exposição à luz solar, e as melanoidinas apresentam propriedades intrínsecas de absorção da radiação UV. Contudo, há relatos de que os subprodutos da reação de Maillard (Figura 5.6) produzem radicais livres potencialmente deletérios quando a pele é exposta à radiação UVA. Esses dados sugerem que a proteção da exposição à luz solar deve ser reforçada após a aplicação de autobronzeadores.

► Imunologia

A pele masculina, além de ser mais suscetível às infecções virais e bacterianas do que a pele feminina, tem maior prevalência de câncer cutâneo. O carcinoma espinocelular é duas vezes mais frequente em homens. Nos Estados Unidos, entre 1973 e 1997, a taxa de mortalidade por melanoma foi duas vezes maior em homens do que em mulheres. Por outro lado, as mulheres apresentam mais distúrbios autoimunes do que os homens, achados esses que poderiam ser explicados por dimorfismo imunológico relacionado ao sexo.

A irradiação UV da pele reduz a hipersensibilidade de contato tardia. A imunossupressão UV-induzida é mais intensa nos homens, e uma possível explicação para imunidade reduzida dos homens é que alguns genes importantes para a função das células de Langerhans e para a subsequente indução da resposta TH1 (produção de citocinas como IL-2, interferona γ e TNF- β) estão contidos no cromossomo X, inclusive o TLR-7 (*Toll-like receptor 7*).

Foi aventado que o polimorfismo associado ao sexo do TLR7 modifica a evolução da infecção pelo vírus da hepatite C. Os efeitos antivirais e antineoplásicos do imiquimode tópico sugerem que o TLR7 poderia participar do dimorfismo imunológico cutâneo relacionado ao sexo.

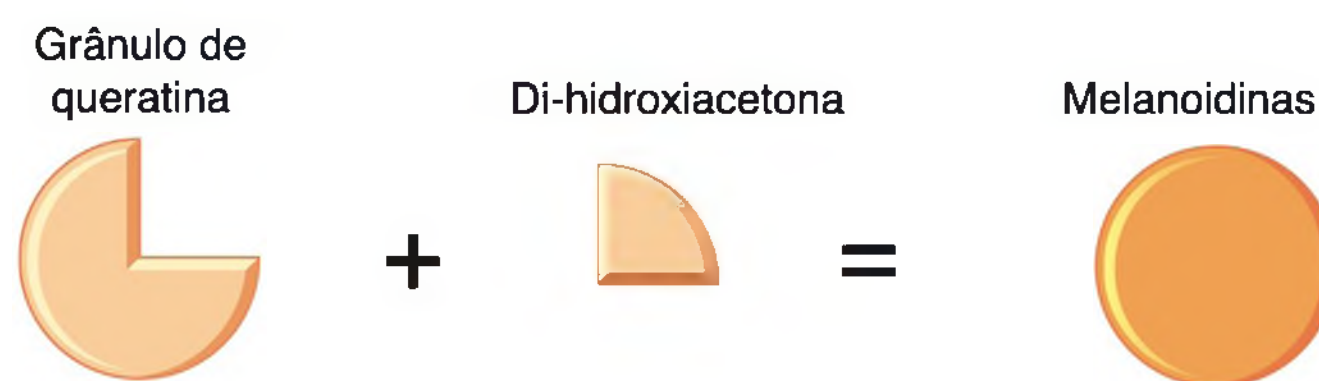


Figura 5.6 Ilustração da reação de Maillard. A coloração resultante das loções autobronzeadoras contendo di-hidroxiacetona resulta da oxidação da queratina superficial existente no estrato córneo, com a formação de moléculas de coloração marrom, denominadas melanoidinas.

O extrato de uma variante japonesa da soja (*Glycine max cv kurosengoku*) ativa a imunidade do tipo I de modo dependente de TLR-2 e TLR-4 – o que justifica pesquisa adicional para uso potencial em produtos para prevenir o câncer. Além disso, a estimulação do sistema imune masculino poderia resultar em aumento das doenças autoimunes, as quais, sem dúvida, são mais frequentes nas mulheres.

É interessante mencionar que os fitoterápicos com supostas ações preventivas de câncer também atuam como imunorreguladores com potencial anti-inflamatório. Já foi publicado que o galato de epigallocatequina do chá verde suprime a produção de interferona pelo receptor do gene I induzido pelo ácido retinoico (RIG-I), e que o resveratrol inibe a expressão dos genes inflamatórios induzidos por interferona gama nos macrófagos. Quando a ginkgetina (bioflavonoide derivado de *Ginkgo biloba*) é aplicada na pele irritada de camundongos, atua como anti-inflamatório e inibe a atividade da fosfolipase A2 e da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Tais propriedades são benéficas para homens com pseudofoliculite da barba.

As propriedades antioxidantes dos cosmecêuticos usados hoje em dia são muito benéficos para os homens, reduzindo a lesão do DNA induzida pelos raios UV e modulando a resposta imune. Mais pesquisas são necessárias para que se determine sua ação precisa na pele masculina.

► Reações adversas medicamentosas

Diversos estudos científicos demonstram maiores taxas de reações adversas medicamentosas no sexo feminino. As razões para esse risco mais elevado em mulheres, embora não estejam esclarecidas por completo, incluem diferenças na farmacocinética dos medicamentos entre os sexos, assim como fatores hormonais e imunológicos, sobretudo relacionados a diferenças entre homens e mulheres na ativação e diferenciação de linfócitos T, bem como a maior prevalência de determinadas dermatoses em mulheres, como lúpus eritematoso sistêmico e fotossensibilidade.

Sabe-se que as mulheres, em geral, apresentam menor índice de massa corporal e menor *clearance* hepático, com diferenças na atividade do citocromo P450, determinando diferentes taxas de metabolização de substâncias, quando comparadas aos homens. Outros fatores importantes incluem absorção, conjugação, ligação proteica e eliminação renal das diversas substâncias, as quais também apresentam diferenças entre os sexos.

Devem ser consideradas, ainda, diferenças na quantidade e nos tipos de medicamentos consumidos pelas mulheres em comparação aos homens. Já foram demonstradas alterações farmacodinâmicas entre os sexos – em particular, em relação a psicotrópicos e antiarrítmicos. Diversos antipsicóticos (p. ex., a clorpromazina), aplicados na mesma dose e concentração plasmática, são mais efetivos nas mulheres que nos homens, assim como, em mulheres, é maior o risco de prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma com alguns medicamentos usados para tratamento de arritmias.

► Psicopatologia

Sabe-se que as dermatoses psicogênicas e psicossomáticas são prevalentes no sexo feminino (p. ex., acne escoriada, esco-

riações neuróticas e transtorno dismórfico corporal). Com relação a essa patologia, a literatura médica demonstra que as mulheres apresentam início mais precoce dos sintomas e quadros, em geral, mais graves, com principal atenção à pele da face, ao excesso de pelos e aos distúrbios do peso, enquanto os homens têm maior preocupação com a região genital, bem como com a constituição física e o risco de desenvolvimento de alopecia androgenética.

Além disso, a sociedade e a mídia cobram mais das mulheres a busca pela perpetuação da juventude caracterizada por poucas rugas, ausência de manchas e de flacidez, tanto facial quanto corporal. Entretanto, vale ressaltar que, nas últimas décadas, tem sido observada maior preocupação dos homens em relação à aparência e ao envelhecimento da pele.

Tais diferenças entre os sexos assumem importância uma vez que as mulheres tendem à maior regularidade no uso de diferentes cosméticos e cosmecêuticos, levando à maior incidência de comportamentos obsessivo-compulsivos e a expectativas irreais em relação aos resultados do cuidado diário com a pele.

► Conclusão

São de fundamental importância estudos minuciosos das diferenças anatômicas e fisiológicas entre as peles feminina e masculina como pré-requisito ao entendimento do mecanismo de ação de cosmecêuticos e demais produtos de uso tópico em homens e mulheres, assim como suas possíveis interações e seus efeitos adversos em cada grupo.

Além disso, os aspectos psicológicos e psicossociais entre os sexos também devem ser considerados, uma vez que interferem de modo significativo na frequência e no modo de utilização dos diferentes cosmecêuticos na vida cotidiana e nas expectativas criadas em relação aos diferentes produtos disponíveis no mercado.

► Bibliografia

- Addor FAZ, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(2):184-94.
- Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol*. 1999; 155:1137-46.
- Brandner JM *et al*. Caffeine improves barrier function in male skin. *Int J Cosmet Sci*. 2006; 28:343-7.
- Braun-Falco O, Heilgemeir GP. The tricogram. *Semin Dermatol*. 1985; 4:40-52.
- Costa A. Hidratação cutânea. RBM. *Revista Brasileira de Medicina* 2009; 66:515-521.
- Dao H, Kazin R. Gender differences in skin: a review of the literature. *Gender Medicine*. 2007; 4(4):308-28.
- Draeos Z. Série procedimentos em dermatologia cosmética – cosmecêuticos. In: Jonhson AW. *Cosmecêuticos: função e a barreira cutânea*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005, p. 11-7.
- Ehlers C, Ivens UI, Moller ML, Senderovitz T, Serup J. Females have lower skin surface pH than men: a study on the influence of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH. *Skin Reserch and Technology*. 2001; 7(2):90-4.
- Emster VL. Facial wrinkling in men and women by smoking status. *Am J Public Health*. 1995; 85(1):78-82.
- Escoffier C, Rigal J, Rochefort A, Vasselet R, Lévêque JL, Agache PG. Age-related mechanical properties of human skin: an *in vivo* study. *J Invest Dermatol*. 1989; 93(3):353-7.
- Geer EB, Shen W. Gender differences in insulina resistance, body composition and energy balance. *Gend Med*. 2009; 6(1):60-75.

- Giacomoni PU, Mammone T, Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci*. 2009; 55:144-9.
- Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007; 25:56-62.
- Jacobi UJ, Gautier JG, Sterry WS, Lademann JL. Gender-related differences in the physiology of the stratum corneum. *Dermatology*. 2005; 211(4):312-7.
- Jung K *et al*. UV-generated free radicals (FR) in skin: their prevention by sunscreens and their induction by self-tanning agents. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2008; 69:1423-8.
- Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*. 2002; 12(4):390-9.
- Kennedy C, Bastiaens MT, Badjik CD. Effect of smoking and sun in the aging skin. *J Invest Dermatol*. 2003; 120(4):548-54.
- Kim Y, Capel B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem. *Dev Dyn*. 2006; 235:2292-30.
- Lim H *et al*. Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation. *Biol Pharmaceutical Bull*. 2006; 29:1046-9.
- Markiewicz *et al*. Distinct effects of gonadectomy in male and female mice on collagen fibrillogenesis in the skin. *J Dermatol Sci*. 2007; 47:217-26.
- Mulinari-Brenner F, Souza FHM, Fillus Neto J, Torres LFB. Avaliação quantitativa em cortes histológicos transversais do couro cabeludo. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(3):227-32.
- Phillips KA, Menard W, Fay C. Gender similarities and differences in 200 individuals with body dysmorphic disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2006; 47(2):77-87.
- Rademaker M. Do women have more drug adverse reaction? *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(6):349-51.
- Ramos-e-Silva M, Castro MCR. Fundamentos de dermatologia. In: Oliveira GV, Santos SNMB, Guedes ACM. *Anatomia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009; 3-17.
- Ramos-e-Silva M, Castro MCR. Fundamentos de dermatologia. In: Oliveira GV, Santos SNMB, Guedes ACM. *Fisiologia da pele*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009; 19-26.
- Ranjith-kumar CT *et al*. Green tea catechin, epigallocatechin gallate, suppresses signaling by the dsRNA innate immune receptor RIG-I. *Plos One*. 2010; 5: e12878.
- Rebora A, Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology*. 2002; 205(2):108-10.
- Rubin MG. Série procedimentos em dermatologia cosmética – peeling químico. In: Dewandre L. *A química dos peelings e uma hipótese do mecanismo de ação*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007; 1-9.
- Schott E *et al*. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon- α -based therapy. *J Viral hep*. 2008; 15:71-8.
- Seidenari S, Pagnoni A, Di Nardo. Echographic evaluation with image analysis of normal skin: variations according to age and sex. *Skin Pharmacol*. 1994; 7:201-9.
- Shuster S, Black MM, Mc Vitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol*. 1975; 93:639-46.
- Sinclair R, Chapman A, Magee J. The lack of significant changes in scalp hair follicle density with advancing age. *Br J Dermatol*. 2005; 152:646-9.
- Stenn K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(2):374-5.
- Tanaka S *et al*. The extract of Japanese soybean, Kurosengoku activates the production of IL-12 and IFN- γ by DC or NK1.1(+) cells in a TLR4- and TLR2-dependent manner. *Cell Immunol*. 2011; 266: 135-42.
- Tosti A, Piraccini BM, Di Chiacchio N. Doenças das unhas. In: Tosti A, Piraccini BM, Di Chiacchio N. *A unha saudável*. São Paulo: Luana; 2007, p. 19-27.
- Tur E. Physiology of the skin-differences between women and men. *Clin Dermatol*. 1997; 15:5-16.
- Williams SW, Davids MD, Reuther TR, Kraus DK, Kerscher MK. Gender difference of *in vivo* skin surface pH in the axilla and the effect of a standardized washin procedure with tap water. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2005; 18(5): 247-52.
- Yosipovitch G, Xiong GL, Haus E, Sackett-Lundeen L, Asquenaze I, Maibach HI. Time dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol*. 1998; 110(1): 20-4.
- Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous glands. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001; 26: 600-7.
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*. 2007; 39(2): 85-95.

6

Patogênese do Envelhecimento Cutâneo

Marina Landau

- Introdução, 40
- O que é envelhecimento?, 40
- O que é envelhecimento cutâneo?, 40
- Envelhecimento cutâneo intrínseco, 41
- Envelhecimento cutâneo extrínseco, 41
- Conclusão, 44
- Bibliografia, 44

► Introdução

A modificação no aspecto da pele decorrente do envelhecimento está relacionada com fatores intrínsecos e extrínsecos superpostos. Embora o envelhecimento intrínseco seja um processo degenerativo insidioso com desfecho previsível, a superposição de fatores ambientais não é universal nem inevitável. Os fatores ambientais mais conhecidos que influenciam o envelhecimento cutâneo são a exposição à luz solar, o tabagismo e, atualmente, a poluição ambiental. Existem características morfológicas e histológicas que diferenciam o envelhecimento da pele intrínseco do extrínseco. Avanços recentes no campo da biologia molecular aumentaram a compreensão acerca dos mecanismos envolvidos nessa questão.

O conhecimento dos processos patogênicos possibilita o desenvolvimento de novas estratégias das manifestações clínicas voltadas para o envelhecimento cutâneo.

► O que é envelhecimento?

O envelhecimento é um fenômeno biológico progressivo e temporal que envolve a redução da função máxima e da capacidade de reserva de todo o organismo, levando à morte. As principais teorias sobre o envelhecimento tentam elucidar tanto os processos geneticamente determinados quanto os ambientais responsáveis pela senescência.

Segundo a teoria do encurtamento dos telômeros – porções terminais dos cromossomos –, o envelhecimento faz parte de um processo inerente à vida. O comprimento dessas estruturas diminui a cada ciclo celular. Quando um telômero atinge um tamanho crítico, o ciclo celular é interrompido e a célula morre. A teoria dos radicais livres dá ênfase à participação e à atuação dos fatores externos e atesta que o envelhecimento resulta do acúmulo de lesões celulares produzidas pelo excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais decorrem do metabolismo oxidativo. A lesão celular associada ao envelhecimento inclui a oxidação do DNA (resultando em mutações),

das proteínas (com o consequente comprometimento funcional) e dos lipídios da membrana (prejudicando a eficiência do transporte e, possivelmente, a sinalização transmembrana). A principal fonte de excesso de ROS que implica o envelhecimento é a geração de energia oxidativa mitocondrial. Uma terceira teoria combina essas duas e postula que os telômeros são lesionados pelas ROS. Assim, junto com a célula e o DNA oxidados, uma via de sinalização defeituosa do telômero ativo p53 inicia a morte celular programada.

► O que é envelhecimento cutâneo?

O envelhecimento cutâneo é um processo progressivo de deterioração morfológica e funcional da pele. A expressão clínica do envelhecimento cutâneo difere nas partes expostas e nas não expostas à luz solar. Enquanto a pele cronologicamente envelhecida se mostra ressecada, pregueada e atrófica, a fotoenvelhecida apresenta alterações da coloração, rugas (rítides), múltiplas telangiectasias e várias lesões pré-malignas (Figura 6.1A e B).

As alterações cutâneas funcionais durante o envelhecimento incluem a cicatrização lenta de feridas, em decorrência da capacidade de proliferação de queratinócitos e fibroblastos, a redução de citocinas e a demora na recuperação da funcionalidade de barreira após a lesão. A barreira à perda de água é comprometida com mais facilidade, em parte devido à queda da síntese de lipídios. A eventual falta de reatividade da imunidade cutânea está relacionada com a diminuição de citocinas imunes e da densidade de células de Langerhans na pele intrinsecamente envelhecida. A redução da velocidade de reparo do DNA apresenta correlação inversa com o risco de mutação e suscetibilidade a câncer. Modificações estruturais na parede dos vasos sanguíneos contribuem para a fragilidade vascular e para o comprometimento da termorregulação. À medida que se envelhece, a capacidade da pele criar formas ativas de vitamina D, assim como a percepção do toque suave e a percepção vibratória, diminuem.



Figura 6.1 Envelhecimento cutâneo extrínseco. Tabagista com 64 anos de idade apresenta alterações típicas na pele da face (A) e da mão (B), decorrentes da exposição à luz solar e do tabagismo.

A atividade das enzimas envolvidas na síntese e na degradação das proteínas da matriz extracelular é prejudicada pelo envelhecimento. Embora a expressão das collagenases e das metaloproteinases aumente, o nível do inibidor tecidual das metaloproteinases (TIMP-1) diminui. Portanto, ocorrem mudanças no equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno, o que reduz a espessura da derme.

Na Figura 6.2, mostra-se um resumo de todas as vias patogênicas descritas neste capítulo.

► Envelhecimento cutâneo intrínseco

■ Histologia

Entre as alterações histológicas mais consistentes do envelhecimento cutâneo intrínseco está o achatamento da junção dermoepidérmica (Figura 6.1B). Isso resulta em diminuição considerável da superfície de contato entre a epiderme e a derme, além de redução presumível da comunicação e da transferência de nutrientes. De modo geral, a espessura da epiderme mantém-se constante à medida que a pessoa envelhece; contudo, a variabilidade da espessura da epiderme e do tamanho dos queratinócitos individuais aumenta. À microscopia eletrônica, a pele de um idoso, protegida da exposição solar, caracteriza-se pelo alargamento dos espaços entre os queratinócitos e pela duplicação da lâmina densa e do complexo fibrilar de ancoragem na membrana basal. Além disso, observa-se a redução progressiva da densidade das células de Langerhans e dos melanócitos na epiderme envelhecida.

A espessura da derme diminui, sobretudo depois da oitava década de vida. A pele da pessoa idosa é relativamente acelular e avascular, caracterizada pelo desaparecimento das alças capilares e pela redução dos fibroblastos e da matriz extracelular da derme.

■ Expressão gênica

Os estudos de perfil de expressão gênica de peles envelhecidas e protegidas do sol, os quais usaram microarranjos de cDNA, sugerem a existência de vários mecanismos, dentre os quais: alterações na sinalização STAT3 e insulina, suprarregulação dos genes apoptóticos, infrarregulação da família Jun e Fos e expressão diferencial das proteínas do citoesqueleto, da matriz extracelular e das proteínas envolvidas no controle do ciclo celular.

► Envelhecimento cutâneo extrínseco

Por estar em contato direto com o meio ambiente, agentes externos provocam alterações na pele. Dentre os fatores ambientais deletérios que contribuem para o envelhecimento extrínseco desse órgão, a exposição à luz ultravioleta (UV), denominada fotoenvelhecimento, é considerada o elemento mais significativo e conhecido. O termo foi criado por Kligman, em 1989, e refere-se aos efeitos da exposição prolongada aos raios UV superpostos à pele intrinsecamente envelhecida. O fotoenvelhecimento é um processo cumulativo que depende basicamente da magnitude da exposição à luz solar

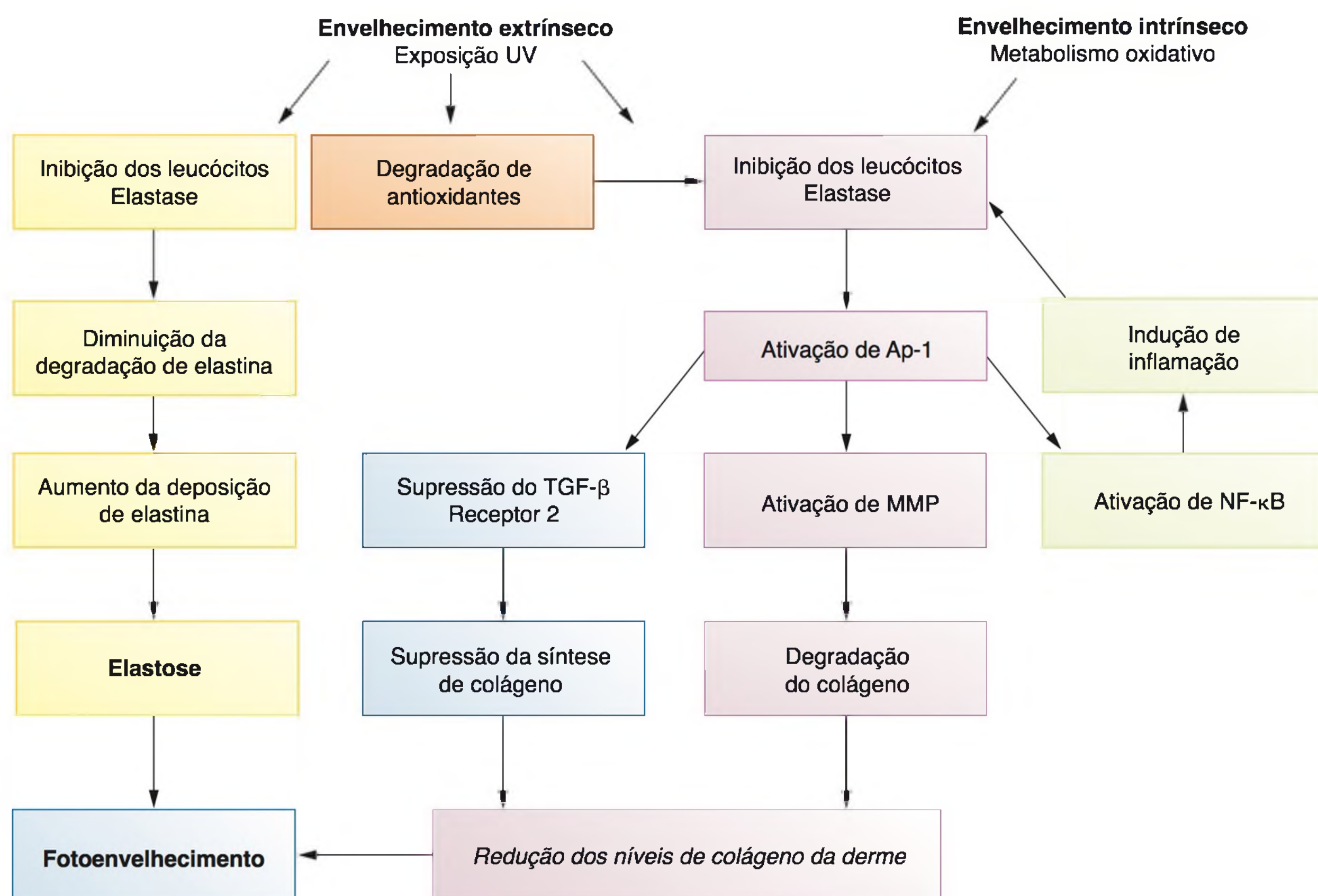


Figura 6.2 Vias bioquímicas do envelhecimento extrínseco e intrínseco. Cortesia da Dra. Denise Steiner e da Dra. Carolina Reato Marçon, São Paulo, Brasil.

e da pigmentação da pele. Os indivíduos com pouca pigmentação cutânea que vivem ao ar livre e em regiões ensolaradas apresentam maior envelhecimento relacionado com a exposição solar.

■ Histologia

As alterações histológicas encontradas na pele fotodanificada incluem: espessamento da epiderme, desorganização e atipia citológica dos queratinócitos, distribuição irregular dos melanócitos na membrana basal, com redução significativa das células de Langerhans, e massas de material elástico amorfo na derme papilar (Figura 6.3A e B).

Apesar de as rugas serem consideradas um sinal fundamental de envelhecimento cutâneo, ainda não se compreende bem sua base histológica. Esses sulcos são mais evidentes nas áreas expostas à luz solar, sobretudo na face. Alguns autores fizeram relatos controversos sobre a anatomia e a histologia das rugas, descrevendo importantes alterações cutâneas específicas, enquanto outros traçaram aspectos histológicos quase normais da pele enrugada em comparação à pele circundante.

Um pré-requisito para a formação de rugas consiste na redução da resistência cutânea em nível da junção dermoepidérmica (JDE) e da derme superficial superior consequente à lesão solar. A ocorrência dos sulcos é secundária à elastose actínica e ao desaparecimento das microfibrilas e das fibras de colágeno na JDE. De todas as alterações induzidas pelos raios UV, a elastose parece primordial.

A exposição prolongada e recorrente à luz solar provoca alterações constantes do teor e da distribuição de melanina na pele. Nos indivíduos geneticamente predispostos, as sar-

das (efélides) surgem nos primeiros anos de vida e consistem, histologicamente, em melanócitos grandes e hiperativos. Dependendo do tipo, a pele exposta ao sol torna-se, em poucas décadas, hiperpigmentada e mantém-se mais escura que a protegida, mesmo que não haja exposição adicional à luz solar. Isso se deve ao aumento da densidade dos melanócitos, da melanina epidérmica e do número de melanófagos dérmicos.

A densidade dos melanócitos na pele habitualmente exposta à luz do sol é aproximadamente o dobro da encontrada na pele protegida. Lentigos solares e hipomelanose gutata são consequências típicas da exposição recorrente à luz solar, e ainda não se conhece o mecanismo exato de sua produção. Ao exame histológico, os lentigos solares consistem em aumento do número e da atividade dos melanócitos; enquanto a hipomelanose gutata compõe-se de focos epidérmicos desprovidos de melanócitos.

O depósito de material elástico amorfo na derme papilar, em vez de tecido conectivo normal, é considerado o principal elemento diferenciador entre o envelhecimento cronológico e o fotoenvelhecimento. Acredita-se que a lesão da matriz colágena seja a causa do aspecto enrugado, áspero e espesso da pele fotoenvelhecida. As principais alterações dos componentes das peles com envelhecimento intrínseco e com fotoenvelhecimento estão resumidas na Tabela 6.1.

■ Mecanismo do fotoenvelhecimento

A irradiação UVB é absorvida, sobretudo, pelo DNA, com formação de fotoprodutos, tais como dímeros ciclobutano pirimidina e pirimidina pirimidona. Essas mutações são clinicamente relevantes para os tumores cutâneos pré-malignos e os processos malignos cutâneos. Todavia, ainda não foi totalmente elucidada sua importância para outras manifestações clínicas de fotoenvelhecimento, como as rugas.

A luz UVA participa no envelhecimento cutâneo por meio da geração de espécies reativas de oxigênio. Essas moléculas instáveis lesionam o DNA, as membranas celulares, os lipídios e as proteínas. O marcador da lesão por UVA é uma “deleção comum” no DNA mitocondrial. Visto que as mitocôndrias apresentam maior renovação de ROS nas células, as mutações no genoma mitocondrial estão associadas às alterações observadas no fotoenvelhecimento induzido pelos raios UVA.

■ Fotoenvelhecimento e tecido conectivo

A irradiação ultravioleta induz uma complexa sequência de respostas moleculares específicas que lesionam o tecido conectivo da pele. A irradiação UV agride a matriz de colágeno por dois mecanismos interdependentes: a estimulação da degradação do colágeno e a inibição de sua produção. A maquinaria celular que medeia essa lesão pelos raios UV inclui os receptores na superfície celular, a via de transdução de sinais, os fatores de transcrição e as enzimas que sintetizam e degradam as proteínas estruturais na derme.

O mecanismo primário por meio do qual a irradiação UV inicia as respostas moleculares na pele é a fotoprodução de espécies reativas de oxigênio, com indução de vias de sinalização, como as quinases intracelulares. As quinases ativadas suprarregulam a expressão e a ativação dos fatores de transcrição, como o fator de transcrição nuclear proteína 1 (AP-1) e NF- κ B. O AP-1 ativado estimula a transcrição de genes para enzimas que degradam a matriz, como a metaloproteinase 1 (MMP-1, colagenase), a estromelina 1 (MMP-3) e a gelati-

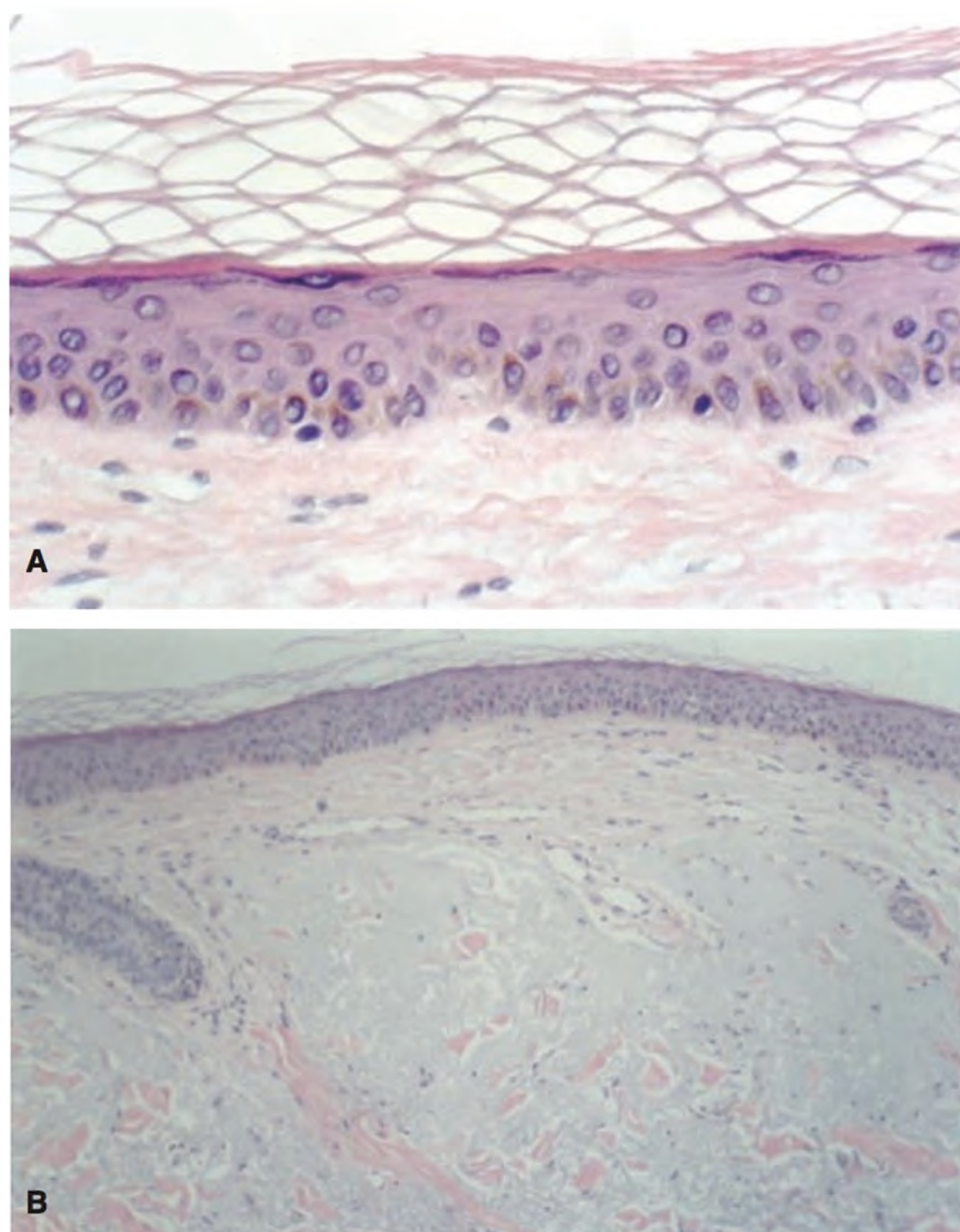


Figura 6.3 Imagem histológica do envelhecimento cutâneo cronológico (A) comparada ao envelhecimento cutâneo relacionado à exposição à luz solar (B).

Tabela 6.1 Principais alterações nos componentes da pele nos envelhecimentos intrínseco e extrínseco.		
	Envelhecimento intrínseco (cronológico)	Envelhecimento extrínseco (fotoenvelhecimento)
Rugas	Finas	Profundas
Camada córnea	Inalterada	Afiada
Células displásicas	Poucas	Muitas
Fibras de colágeno	Pequena alteração no tamanho e na organização	Grande alteração no tamanho e na organização
Fibras elásticas	Reorganizadas	↓ Produção e ↑ degeneração
Folículo capilar	↓ Número e afinamento	↓ Número e estrutura: perda capilar
Melanócitos	Normal	↓ Número e melanina
Glândulas sebáceas e sudoríparas	↓ Número	↓ Número: pele seca
Junção dermoepidérmica	Leve achatamento	Importante achatamento
Microvasculatura	Área reduzida	Telangiectasias, equimoses, infiltrado inflamatório perivascular
Alterações benignas	Queratose seborreica	Queratose seborreica
Alterações pré-malignas	—	Queratose actínica
Alterações malignas	—	Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular

nase com 92 kd (MMP-9). A MMP-1 induzida pela luz ultravioleta desencadeia a clivagem dos colágenos dos tipos I e III na pele. Depois de ser clivado pela MMP-1, o colágeno pode ser degradado novamente por níveis elevados de MMP-3 e MMP-9. Por conseguinte, a irradiação UV degrada o colágeno cutâneo e compromete a integridade estrutural da derme. Na pele fotodanificada, também há redução do colágeno do tipo VII, o qual é um componente das fibrilas de ancoragem e, portanto, é importante na manutenção da integridade da junção dermoepidérmica.

A NF-κB também é ativada pela luz UV. Esse fator estimula a transcrição de citocinas inflamatórias, tais como as interleucinas I e VI e o fator de necrose tumoral α, participando, assim, na atração de neutrófilos que contêm collagenases neutrofílicas pré-formadas.

Além de degradar o colágeno dérmico maduro, a irradiação UV compromete a síntese de colágeno. Constatou-se que a formação de colágeno I é significativamente reduzida na derme papilar da pele fotodanificada, basicamente em consequência de infrarregulação da expressão do gene do pró-colágeno, tipos I e III. Os dois mecanismos que contribuem para diminuir a expressão desse gene são a indução do fator de transcrição AP-1 e a infrarregulação do receptor do TGF-β do tipo II. Por fim, o próprio colágeno lesionado infrarregula a síntese de um novo, e a aderência insatisfatória dos fibroblastos àquele provoca redução da neocolagênese.

■ Tabagismo

É um fato bem documentado que o tabagismo associa-se à significativa morbidade cardiovascular e pulmonar. Em 1856, a correlação entre o tabagismo e o aparecimento de rugas já se notava, e, desde então, vários estudos mostraram sua influência na pele facial. O complexo de rugas faciais que se irradiam do canto dos olhos associadas à pigmentação discretamente acinzentada da pele ou à coloração avermelhada foi descrito como “face de tabagista”. Além disso, há o aparecimento prematuro de rugas faciais, sobretudo na área perioral.

Constatou-se que o tabagismo é um fator de risco para o aparecimento prematuro de rugas faciais, mesmo após o controle da exposição à luz solar, independente do sexo e da pigmentação da pele. O risco relativo de rugas moderadas a signi-

ficativas para tabagistas atuais é de 2,3 para homens e 3,1 para mulheres. O enrugamento intensifica-se com o número de anos de tabagismo, sendo mais provável que fumantes inveterados apresentem mais sulcos do que não fumantes. Quando coexistem tabagismo e exposição excessiva à luz solar, o efeito de enrugamento é multiplicado. Combinando a exposição excessiva à luz solar ao tabagismo inveterado, o risco de enrugamento é 11,4 vezes maior nos fumantes do que na população não fumante da mesma faixa etária.

Base molecular do envelhecimento cutâneo induzido pelo tabagismo

O mecanismo exato do envelhecimento cutâneo induzido pelo tabagismo é pouco compreendido. Estudos já mostraram que a microvasculatura da pele é influenciada pelos efeitos agudos e crônicos do cigarro. É provável que a isquemia crônica da derme influencie a agressão às fibras elásticas e a redução da síntese de colágeno. Constatou-se que houve um aumento da elastose na pele dos tabagistas exposta à luz solar e que as fibras elásticas da pele não exposta ao sol eram mais espessas e fragmentadas em comparação às de indivíduos não fumantes de grupos etários compatíveis. A fumaça do cigarro aumenta, de fato, a atividade da elastase dos neutrófilos plasmáticos, o que também contribui para a elastina anormal. Além de o condensado de fumaça de cigarro ser fototóxico para a pele, aventa-se que o envelhecimento prematuro seja consequente à fotossensibilização, uma vez que a pele facial dos tabagistas está exposta à fumaça e aos raios UV.

Em nível molecular, os tabagistas apresentam menos colágeno nas partes da pele não expostas ao sol e reduzida capacidade de intensificar a produção dessa substância após a lesão cutânea, em comparação aos não fumantes. Já se propôs que os efeitos cutâneos da nicotina são mediados pelo receptor de acetilcolina α-3 nicotínico nos fibroblastos. Além disso, detectaram-se a elevação significativa dos níveis de metaloproteinase das matrizes 1 e 3 (MMP-1 e MMP-3) e de mRNA, bem como a redução dos níveis de pró-colágeno dos tipos I e III, quando fibroblastos humanos ficaram expostos ao extrato hidrossolúvel de fumaça de tabaco. O tratamento prévio das células com antioxidantes, como as vitaminas C e E, preveniu a alteração da MMP-1, induzida pelo tabaco. Esses achados sugerem que espécies reativas de oxigênio também poderiam

contribuir para o envelhecimento cutâneo prematuro em tabagistas. Demonstrou-se que a fumaça do tabaco inibe o receptor de fator transformador do crescimento beta 1 (TGF- β 1) e induz os tipos não funcionais. Além disso, essas modificações contribuem para reduzir a expressão do gene do pró-colágeno. A elevação do nível de MMP-1 mRNA foi detectada *in vivo* na pele de tabagistas não exposta à luz solar. Existem relatos conflitantes acerca do efeito do cigarro sobre o inibidor tecidual de metaloproteinases 1 (TIMP-1).

■ Poluição ambiental

Constatou-se, recentemente, que a exposição à poluição ambiental está relacionada ao aparecimento de sinais de envelhecimento cutâneo extrínseco, principalmente as manchas pigmentadas e, de modo menos marcante, as rugas. O aumento de fuligem e de partículas oriundas do tráfego associou-se ao aparecimento de 20% mais manchas pigmentadas na fronte e nas regiões malares. As partículas na faixa de nanossomas, sobretudo as oriundas de veículos, são consideradas um dos componentes mais prejudiciais dos poluentes ambientais. Um mecanismo importante pelo qual as partículas ambientais exercem seus efeitos deletérios é por meio da geração de estresse oxidativo. Apesar de ainda haver controvérsias quanto à capacidade de as partículas ambientais conseguirem penetrar diretamente na pele, não há dúvidas de que conseguem adentrar pelos folículos pilosos.

A radiação solar é um fator importante nas manchas cutâneas associadas ao envelhecimento. Vários estudos recentes mostraram que a pigmentação cutânea pode ocorrer mesmo na ausência de exposição à luz UV. Por exemplo, ligantes do receptor de aril hidrocarbonetos, tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) e dioxina, conseguem induzir a proliferação de melanócitos em camundongos. Os PAH estão frequentemente ligados à superfície de poluentes atmosféricos ambientais, portanto, existe uma base científica para a associação entre as manchas pigmentadas e a exposição a poluentes atmosféricos ambientais.

► Conclusão

O envelhecimento cutâneo é um fenômeno complexo e progressivo, no qual há deterioração morfológica e funcional da pele. Embora o envelhecimento dos órgãos internos não seja visível, esse processo torna-se evidente quando a pele é acometida.

Ainda que o envelhecimento cutâneo genético seja um evento inevitável, o envelhecimento exógeno pode ser adiado pela prevenção da exposição aos fatores conhecidos, tais como irradiação solar, tabagismo e poluição atmosférica ambiental. À medida que sua patogênese for mais bem compreendida, surgirão novas e melhores estratégias e abordagens terapêuticas para reverter esse processo.

► Bibliografia

Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene*. 2001; 20:2413-23.

- Arredondo J, Hall LL, Ndoye A, Nguyen VT, Chernyavsky AI, Bercovich D, Orr-Urtreger A, Beaud AL, Grando SA. Central role of fibroblast alpha3 nicotinic acetylcholine receptor in mediating cutaneous effects of nicotine. *Lab Invest*. 2003; 83:207-25.
- Berneburg M, Plettenberg H, Medve-Konig K, Phahlberg A, Gers-Berlag H, Gefeller O *et al*. Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion *in vivo* in normal human skin. *J Invest Dermatol*. 2004; 122:1277-83.
- Bhawan J, Andersen W, Lee J, Labadie R, Solares G. Photoaging versus intrinsic aging: a morphologic assessment of facial skin. *J Cutan Pathol*. 1995; 22:154-9.
- Bosset S, Barre P, Chalon A, Kurfurst R, Bonte F, Andre P, Perrier P, Disant F, Varlet B, Nicolas J-F. Skin ageing: clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol*. 2002; 12:247-52.
- Boyd AS, Stasko T, King LE, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA. Cigarette-smoking associated elastotic changes in the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:23-6.
- Burke EM, Horton WE, Pearson JD, Crow MT, Martin GR. Altered transcriptional regulation of human interstitial collagenase in cultured skin fibroblast from older donors. *Exp Gerontol*. 1994; 29:37-53.
- Chung KY, Agarwal A, Uitto J, Mauviel A. An AP-1 binding sequence is essential for regulation of the human alpha 2 (I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem*. 1996; 271:3272-8.
- Craven NM, Watson RE, Jones CJ, Shuttleworth CA, Kielty C, Griffiths CE. Clinical features of photodamaged human skin are associated with a reduction in Collagen VII. *Br J Dermatol*. 1997; 137:344-50.
- De Grujil FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB. *Methods Enzymol*. 2000; 319:359-66.
- Ellias PM, Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clin Geriatr Med*. 2002; 18:103-20.
- Ernst VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health*. 1995; 85:78-82.
- Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, Kang S, Voorhees JJ. C-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest*. 2000; 106:663-70.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Eng J Med*. 1997; 337:1419-28.
- Fligiel SEG, Varani J, Datta SK, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Collagen degradation in aged/photoaged skin *in vivo* and after exposure to matrix metalloproteinase-I *in vitro*. *J Invest Dermatol*. 2003; 120:842-8.
- Frances C, Boisnic S, Hartmann DJ, Dautzenber B, Branchet MC, Charpentier YL, Robert L. Changes in the elastic tissue of non-sun exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol*. 1991; 125:770-80.
- Garrington TP, Johnson GL. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Curr Opin Cell Biol*. 1999; 11:211-8.
- Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS, Gilchrist BA. Wound healing and aging. *Dermatol Clin*. 1993; 11:749-57.
- Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional and lipid biochemical abnormalities in humans and senescent murine model. *J Clin Invest*. 1995; 95:2281-90.
- Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol*. 1979; 73:141-3.
- Griffiths C, Russman AN, Majumdar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photo damaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med*. 1993; 329:530-5.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990; 345:458-60.
- Harman D. Aging: Overview. *Ann NY Acad Sci*. 2001; 928:1-21.
- Hensley K, Floyd R. Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead. *Arch Biochem Biophys*. 2002; 397:377-83.
- Hunt TK, Pai MP. Effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet*. 1972; 135:561-7.
- Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production on smokers. *Surgery*. 1998; 123:450-5.
- Jux B, Kadow S, Luecke S, Rannug A, Krutmann J and Esser C. The aryl hydrocarbon receptor mediates UVB radiation-induced skin tanning. *J Invest Dermatol*. 2011; 131:203-10.
- Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med*. 1991; 114:840-4.
- Karin M, Liu Z-G, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 1997; 9:240-6.

- Khorramizadeh MR, Tredget EE, Telasky C, Shen Q, Ghahary A. Aging differentially modulates the expression of collagen and collagenase in dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 1999; 194:99-108.
- Kligman LH. Photoaging. Manifestations, prevention and treatment. *Clin Geriatr Med.* 1989; 5:235-51.
- Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, Vahakangas K, Kallioinen M, Salo T, Sorsa T, Oikarinen A. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. *Br J Dermatol.* 2002; 146:588-94.
- Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci.* 2000; 23:S22-6.
- Lademann J, Schaefer H, Otberg N, Teichmann A, Blume-Peytavi U, Sterry W. Penetration of microparticles into human skin. *Hautartz.* 2004; 55:1117-9.
- Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet.* 2001; 357:935-6.
- Lener T, Moll PR, Rinnerthaler M, Bauer J, Aberger F, Richter K. Expression profiling of aging in the human skin. *Exp Gerontol.* 2006; 41:387-97.
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985; 76:1536-8.
- Millis AJT, Hoyle M, McCue HM, Martini H. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1992; 201:373-9.
- Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J.* 1985; 291:1760-2.
- Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(3):263-9.
- Moriwaki S, Ray S, Tarone RE, Kraemer KH, Grossman L. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. *Mutation Res.* 1996; 364:117-23.
- Pierard GE, Lapiere CM. The microanatomical basis of facial frown lines. *Arch Dermatol.* 1989; 125:1090-2.
- Placzek M, Kerkmann U, Bell S, Koepke P, Przybilla B. Tobacco smoke is phototoxic. *Br J Dermatol.* 2004; 150:991-3.
- Quan T, He TY, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor- β type II receptor/Smad signalling. *Am J Pathol.* 2004; 165:741-51.
- Reelfs O, Tyrrel RM, Pourzand C. Ultraviolet C radiation-induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF- κ B in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:1440-7.
- Reus WF, Robson MC, Zachary L, Heggors JP. Acute effects of tobacco smoking on blood flow in the cutaneous microcirculation. *Br J Plast Surg.* 1984; 37:213-5.
- Rhodes AR, Albert LS, Barnhill RL, Weinstock MA. Sun-induced freckles in children and young adults. A correlation of clinical and histopathologic features. *Cancer.* 1991; 67:1990-2001.
- Rijken K, Kiekens RC, Bruijnzeel PL. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoaging of human skin. *Br J Dermatol.* 2005; 152:321-8.
- Sauder DN. Effect of age on epidermal immune function. *Dermatol Clin.* 1986; 4:447-54.
- Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, Bolsen K, Schothorst A, Goerz G, Krieg T, Plewig G. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts *in vitro* and *in vivo*. *Arch Dermatol Res.* 1991; 283:506.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996; 31:59-63.
- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17:463-516.
- Stevens JC, Patterson MQ. Dimensions of spatial acuity in the touch sense over the life span. *Somatosens Mot Res.* 1995; 12:29-47.
- Sugimoto M, Yamashita R, Ueda M. Telomere length of the skin in association with chronological aging and photoaging. *J Dermatol Sci.* 2006; 43:43-7.
- Sundorkötter C, Kalden H, Luger TA. Aging and skin immune system. *Arch Dermatol.* 1997; 133:1256-62.
- Tornaletti S, Pfeifer GP. UV damage and repair mechanisms in mammalian cells. *BioEssays.* 1996; 18:221-8.
- Tsuji T, Yorifuji T, Hayashi Y, Hamada T. Light and scanning electron microscopic studies on wrinkles in aged persons' skin. *Br J Dermatol.* 1986; 114:329-35.
- Tur E, Yosipovitch G, Oren-Vulfs S. Chronic and acute effects of cigarette smoking on skin blood flow. *Angiology.* 1992; 43:328-35.
- Varani J, Perone P, Fligiel SEG, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inhibition of type I procollagen production in photodamage: correlation between presence of high molecular weight collagen fragments and reduced procollagen synthesis. *J Invest Dermatol.* 2002; 119:122-9.
- Varani J, Schuger L, Dame MK, Leonard C, Fligiel SE, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:1471-9.
- Varizi H, Benchimol S. From telomere loss to p53 induction and activation of a DNA-damage pathway at senescence: the telomere loss/DNA damage model of cell aging. *Exp Gerontol.* 1996; 31:295-301.
- Vierkotter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsu M, Kramer U, Krutmann J. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:2719-6.
- Wagner JA, Robinson S, Tzankoff SP, Marino RP. Heat tolerance and acclimatization to work in the heat in relation to age. *J Appl Physiol.* 1972; 33:616-22.
- Weitz JI, Crowley KA, Landmann SL, Lipman BI, Yu J. Increased neutrophil elastase activity in cigarette smokers. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 680-2.
- West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch Dermatol.* 1994; 130:87-95.
- Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. *JID Symposium Proceedings.* 2002; 7:51-8.
- Yaar M, Gilchrist B. Aging of skin. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th edition. McGraw-Hill ed.; 2003; 1386-98.
- Yin L, Morita A, Tsuji T. Alteration of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res.* 2000; 292:188-94.
- Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidenced from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001; 17:178-83.
- Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induced age-related changes due to modulation of TGF- β . *Exp Dermatol.* 2003; 12s2:51-6.

7

Morfofisiologia Capilar e Ungueal I Da Normalidade ao Envelhecimento

Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias

- Introdução, 48
- Folículo piloso, 48
- Aparelho ungueal, 54
- Hipótese do encurtamento dos telômeros e o envelhecimento, 55
- Comparações entre o envelhecimento capilar e o ungueal, 56
- Conclusão, 56
- Bibliografia, 57

► Introdução

Unhas e cabelos constituem a aparência e conferem forte impacto sociocultural. Fazem parte do dia a dia de um consultório dermatológico os cuidados com esses apêndices, que, mais do que saúde, representam um reflexo externo do cuidado geral com o corpo.

Por essa razão, as alterações fisiológicas dos cabelos e das unhas – evidenciadas durante o envelhecimento humano – são queixas frequentes nos consultórios, o que exige do dermatologista uma constante atualização no que diz respeito às novas descobertas sobre a morfofisiologia desse processo e àquilo de que se pode lançar mão para atenuá-las ou camuflá-las, a fim de que o paciente se sinta melhor com as mudanças que estão ocorrendo durante o envelhecimento.

Pouco se sabe sobre a morfofisiologia do envelhecimento dos cabelos e das unhas. De fato, pesquisas nessa área ainda não apresentaram respostas às alterações desses dois segmentos observadas no envelhecimento. Em relação ao envelhecimento das unhas, a literatura médica é mais carente do que a respeito de estudos sobre os cabelos.

Nesse sentido, após breve exposição, torna-se necessária essa revisão da literatura médica sobre o assunto, de maneira sistemática e concisa, em especial no tocante ao envelhecimento de tais estruturas.

► Folículo piloso

O folículo pilosebáceo é uma estrutura bastante organizada e complexa, constituída pelo folículo piloso, que produz a haste capilar, e pela glândula sebácea. A porção mais inferior do folículo denomina-se bulbo ou matriz, região em que acontece a maior parte da atividade celular. Há 3 tipos de pelos – lanugo, *vellus* e terminal –, os quais, apesar de apresentarem diferenças em sua estrutura e pigmentação, seguem os mesmos princípios de formação.

Todo folículo piloso na fase ativa de crescimento está formado em sua totalidade e apresenta o formato de uma taça de vinho invertida. No cálice, há uma estrutura semelhante ao bulbo de cebola, denominada papila dérmica folicular, local em que células progenitoras se dispõem no centro de forma multicilíndrica, movendo-se para a camada mais externa da haste capilar. A bainha interna é uma camada cilíndrica e dura de ceratinócitos diferenciados, que guia e guarda a haste capilar. A bainha de companhia, além de ser um compartimento celular independente entre a bainha externa e a interna, trata-se de uma peça-chave na ancoragem da haste no folículo piloso. Os compartimentos epiteliais do folículo piloso são compostos por 8 cilindros concêntricos: bainha externa, bainha de companhia, camada de Henle, camada de Huxley e cutícula, bem como haste composta por cutícula, córtex e medula.

A camada de Henle, a camada de Huxley e a cutícula formam a bainha interna do pelo. A protuberância (*bulge*) é a região na qual se encontram as células epidérmicas progenitoras; daí, origina-se a bainha externa, enquanto aquelas que formam a bainha interna e a haste depositam-se no germe folicular secundário na papila folicular. A região de inserção do músculo eretor do pelo denomina-se protuberância, a qual apresenta células-tronco pluripotentes, importantes nos pro-

cessos de regeneração. Caso seja lesionada de modo permanente, o pelo não cresce mais.

■ Haste capilar

O formato da haste capilar é programado pelo bulbo, em particular pelo grau de simetria/assimetria axial da matriz capilar. No cabelo crespo, um dos lados da cutícula capilar desenvolve-se primeiro, dando a esse bulbo o aspecto de taco de golfe; já no liso, o desenvolvimento é igual e reto.

A haste capilar é uma estrutura essencialmente lipoproteica sem vida. O cabelo terminal é composto por 3 camadas: cutícula, córtex e medula. A parte mais externa dele é a cutícula, que se constitui de células mortas achatadas, sobrepostas umas às outras, como telhas formando um telhado. Tais células se denominam escamas e formam de 5 a 10 camadas, cada uma com 350 nm a 450 nm de espessura. Cada célula é revestida por uma membrana externa chamada epicutícula, rica em cistina (aminoácido que contém enxofre em abundância) e ácidos graxos.

A estrutura celular da cutícula é composta por 3 grandes camadas: a externa, que apresenta a maior quantidade de cistina (enxofre) e, portanto, é a mais resistente; a exocutícula, a qual também contém cistina; e a endocutícula interna, que é virtualmente desprovida de enxofre. A cutícula protege o córtex de traumas, como o ato de pentear e lavar os cabelos, sobretudo nas porções mais distais do fio, ocasionando a tricoptilose (fenda longitudinal da haste com aspecto de ponta “dupla” ou partida). O córtex constitui a área de maior massa da fibra capilar. As células que o formam contêm estruturas alongadas denominadas macro e microfibrilas de queratina.

As macrofibrilas contêm as microfibrilas, que, por sua vez, abrigam as protofibrilas. As protofibrilas são compostas por cadeias polipeptídicas em formato de α -hélice, cuja estrutura e forma químicas são mantidas por ligações entre os átomos de diferentes cadeias. Tais ligações, além de poderem ter forças variáveis – fracas como as pontes de hidrogênio ou fortes como as ligações iônicas ou pontes dissulfeto –, quando rompidas em caráter permanente ou temporário, possibilitam a mudança na forma física do pelo.

As células da haste do pelo têm arranjo estrutural helicoidal, separadas por um estreito espaço, o qual abriga um material proteico intercelular que as mantém coesas. Elas se dividem em 3 camadas: ortocortex, mesocortex e paracortex, nas quais encontramos os polipeptídios de queratina dispostos 2 a 2, um ácido com um básico, formando os protofilamentos que são responsáveis pela capacidade de a queratina ser estendida e estirada.

A endocutícula é a camada mais interna de cada célula da cutícula e consiste em proteínas amorfas. Trata-se da área mais vulnerável ao ataque de xampus, ao depósito de resíduos, aos atritos e às fraturas por tração, ao ato de pentear ou ao tratamento químico.

Queratina

É uma proteína filamentosa que apresenta estrutura de α -hélice central. Quatro longas α -hélices separadas por três regiões não helicoidais constituem um tetrâmero com dímeros idênticos dispostos de maneira antiparalela. Esses tetrâmeros formam um protofilamento, cujos pares constituem uma protofibrila. A associação lateral de quatro protofibrilas forma um filamento cilíndrico de queratina. Os cilindros de queratina ficam dispersos em uma matriz lipoproteica.

A cor dos cabelos do couro cabeludo é dada pela melanina do córtex e da medula, possivelmente oriunda dos melanócitos do bulbo capilar e que compõe apenas 3% da massa do fio. Existem dois tipos de melanina que determinam a cor natural dos cabelos: cinza, loiro, castanho, vermelho e preto, dependendo da quantidade e da taxa de eumelanina (marrom e preta) e de feomelanina (amarela e vermelha). A pigmentação do cabelo ocorre durante a fase anágena e é promovida pela transferência de eumelanossomas ou feomelanossomas dos melanócitos presentes na papila dérmica folicular.

■ Propriedades físicas do cabelo

A resistência do cabelo é dada pelo córtex. Porém, uma cutícula intacta é necessária para a proteção da área interior da haste capilar. Na água, o cabelo – por sofrer hidrólise – pode ser esticado em até 30% do seu tamanho sem sofrer dano. A porosidade da haste capilar é em torno de 20%, e o peso do cabelo pode aumentar em 12 a 18% quando molhado. O ponto isoelétrico (pH em que há equilíbrio entre as cargas negativas e positivas da molécula) é próximo de 3,6.

■ Ciclo capilar

O ciclo capilar completo é, por tradição, reconhecido por três fases:

- Crescimento (anágena I-VI)
- Regressão (catágena I-VIII)
- Repouso (telógena).

Há pouco tempo, duas novas fases foram descritas e adicionadas à lista: a exógena, que corresponde à queda (teloptose) da haste, e a kenógena, que corresponde ao folículo vazio.

Fase anágena

Nessa fase, o cabelo cresce de maneira ativa, e, em sua haste, materiais são depositados pelas células da papila folicular. A duração dessa etapa é determinada pela genética e varia dependendo do sítio anatômico estudado. No couro cabeludo, ela tem duração de 2 a 6 anos, com taxa de crescimento em torno de 0,03 a 0,045 mm por dia, sendo a taxa de crescimento mais acelerada nas mulheres.

Cerca de 85 a 90% dos fios de cabelo estão nessa fase de crescimento. Há, inclusive, pessoas que têm os cabelos bem compridos porque têm uma fase anágena de longa duração. Entretanto, os indivíduos que têm uma fase anágena curta não conseguem ter cabelos longos. O comprimento máximo do cabelo de cada indivíduo é determinado pela genética e não sofre influência de suplementação vitamínica ou tratamentos tópicos.

Fase catágena

A fase catágena é bem controlada. A apoptose e a diferenciação terminal fazem a involução rápida do folículo, enquanto a fábrica real da haste capilar, o bulbo, é desfeita quase integralmente. A papila dérmica folicular não sofre apoptose. Não obstante, esta se condensa, move-se para cima, e há um declínio no número de núcleos dos fibroblastos, provavelmente pela migração de fibroblastos da papila para a bainha de tecido conjuntivo proximal.

Os sinais mais precoces do término da fase anágena e da indução da catágena são a retração dos dendritos dos melanócitos no folículo e a evidência enzimática de que a melanogênese

está sendo finalizada. A maioria dos melanócitos do folículo também sofre apoptose. Os melanócitos destruídos no folículo são repostos durante a próxima fase anágena, a partir do reservatório de células-tronco melanocíticas no *bulge* e/ou dos melanócitos da bainha externa. Durante a fase catágena, a papila folicular encolhe e o cabelo sai do saco epitelial em “clava”. Este tem a característica de apresentar a ponta como uma escova e a extremidade proximal despigmentada, uma vez que é produzida apenas após o final da melanogênese e da transferência dos melanossomas. Menos de 1% dos cabelos está nessa fase de involução, que pode durar entre 2 e 3 semanas.

Fase telógena

No fim do processo de involução, o folículo entra no seu “estágio de repouso”, a fase telógena, devido à observação de que a atividade proliferativa e bioquímica do folículo, nesse período, alcança seu nível mais baixo durante o ciclo do pelo. Entretanto, a fase telógena pode apresentar uma importância regulatória muito maior para o folículo do que simplesmente o “repouso” implica, pois pode servir como “um freio” à fase anágena. O cabelo fica em fase telógena por 3 meses, e entre 10 a 15% dos fios de cabelo estão em repouso, refletindo uma queda normal de 100 a 120 fios por dia.

Fases exógena e kenógena

Recém-descritas na literatura, há, ainda, as fases exógena e a kenógena. A primeira corresponde à queda da haste capilar. Para alguns autores, como Higgins, esse fenômeno trata-se de um processo ativo e bem controlado. Já outros, como Reborna, acreditam ser um fenômeno passivo e que a haste cai quando outra haste, em crescimento, empurra-a. Entretanto, estudos em camundongos evidenciaram que, após a queda, há um período em que o folículo pode apresentar-se vazio (fim da fase telógena, antes da nova fase anágena), sendo esta fase denominada kenógena. A permanência prolongada do folículo vazio caracteriza o quadro clínico de alopecia.

■ Queda de cabelo e alopecias com implicação estética

Há muitas condições que interferem no funcionamento normal e saudável do folículo pilossebáceo, assim como na formação de uma haste capilar íntegra. Abordaremos aqui as situações que implicam alterações inestéticas e queda de cabelo: alopecia androgenética e eflúvio telógeno.

Alopecia androgenética

Diferencia-se da alopecia androgênica por não estar relacionada à produção hormonal anômala, mas a uma resposta geneticamente programada dos folículos pilosos aos níveis normais de hormônios andrógenos. Caracteriza-se pela miniaturização dos cabelos em padrão simétrico na região parietal, frontal e vértice. Pode ser feminina e masculina, sendo mais comum nos homens. Acredita-se que 80% dos homens caucásianos apresentarão alopecia androgenética (AAG) em torno de 70 anos. A sua herança é poligênica, mas a hereditariedade é mais observada nos homens.

O hormônio di-hidrotestosterona (DHT) associa-se ao recesso temporal dos cabelos observado nos meninos durante a adolescência. Além disso, está associado à expressão da AAG masculina em que a testosterona é convertida em DHT pela enzima 5- α -redutase tipo II (Tabela 7.1).

Tabela 7.1		Atividade da enzima 5-α-redutase tipos I e II em tecidos adultos.	
Tipo I		Tipo II	
Glândulas sebáceas		Folículos do couro cabeludo, barba e tronco	
Fígado		Fígado e próstata	

As mulheres podem apresentar um padrão de AAG em 3 períodos: puberdade, na maior parte das vezes por herança familiar; perimenopausa; e climatério, por perda dos hormônios sexuais femininos. Vale lembrar sempre que o desenvolvimento da AAG na mulher jovem pressupõe a investigação da síndrome dos ovários policísticos e de outras doenças virilizantes, como tumores ovarianos.

A sintomatologia da AAG não inclui uma exuberância na percepção da queda dos fios capilares. Em geral, o que o paciente percebe é a maior visualização da pele do couro cabeludo e não que os cabelos estão caindo, exceto quando há uma superposição de AAG com eflúvio telógeno.

O que, com frequência, observa-se nas mulheres é um alargamento da área do couro cabeludo no qual o cabelo é dividido no penteado (“repartido”) (Figura 7.1). A AAG feminina caracteriza-se pela manutenção da linha frontal de implantação capilar e perda capilar no vértex e na região parietal (“coroa”). Em geral, não evolui para a calvície, mas para uma rarefação que se acentua com o tempo, correspondente à miniaturização dos folículos pilosos.



Figura 7.1 Alargamento na linha de junção parietal alta em paciente do sexo feminino com início de AAG.

A alopecia segue o padrão descrito por Hamilton e modificado por Norwood, para os homens (padrão Hamilton/Norwood – Figura 7.2), e segue o padrão e a classificação de Ludwig para as mulheres (Figura 7.3).

No entanto, em mulheres com alterações hormonais de andrógenos circulantes ou com hipersensibilidade dos receptores foliculares para andrógenos, a AAG segue um padrão semelhante ao masculino de alopecia com formato triangular (Figura 7.4). Algumas situações que podem cursar com esse

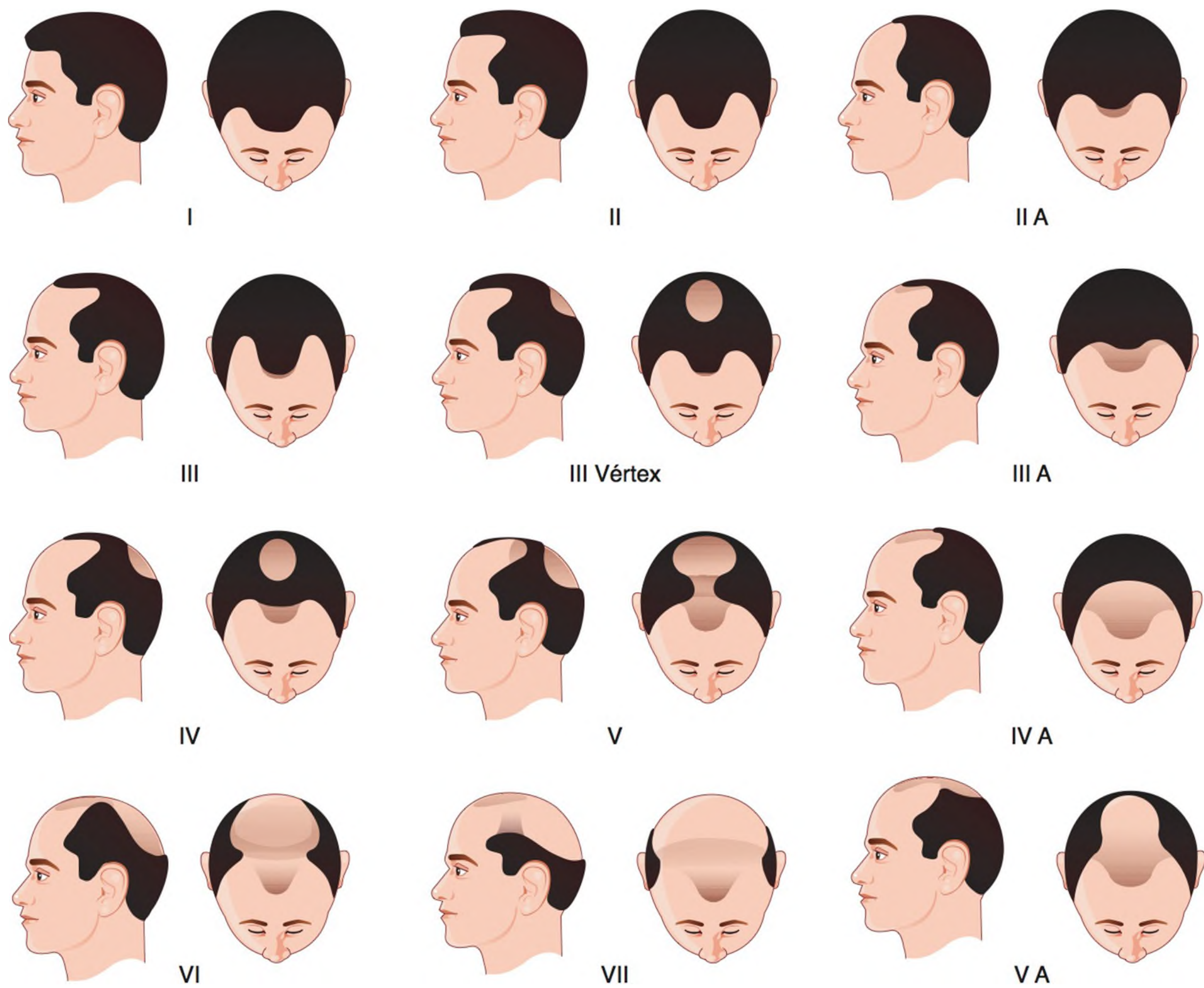


Figura 7.2 Padrão Hamilton/Norwood. Classificação da AAG em homens.

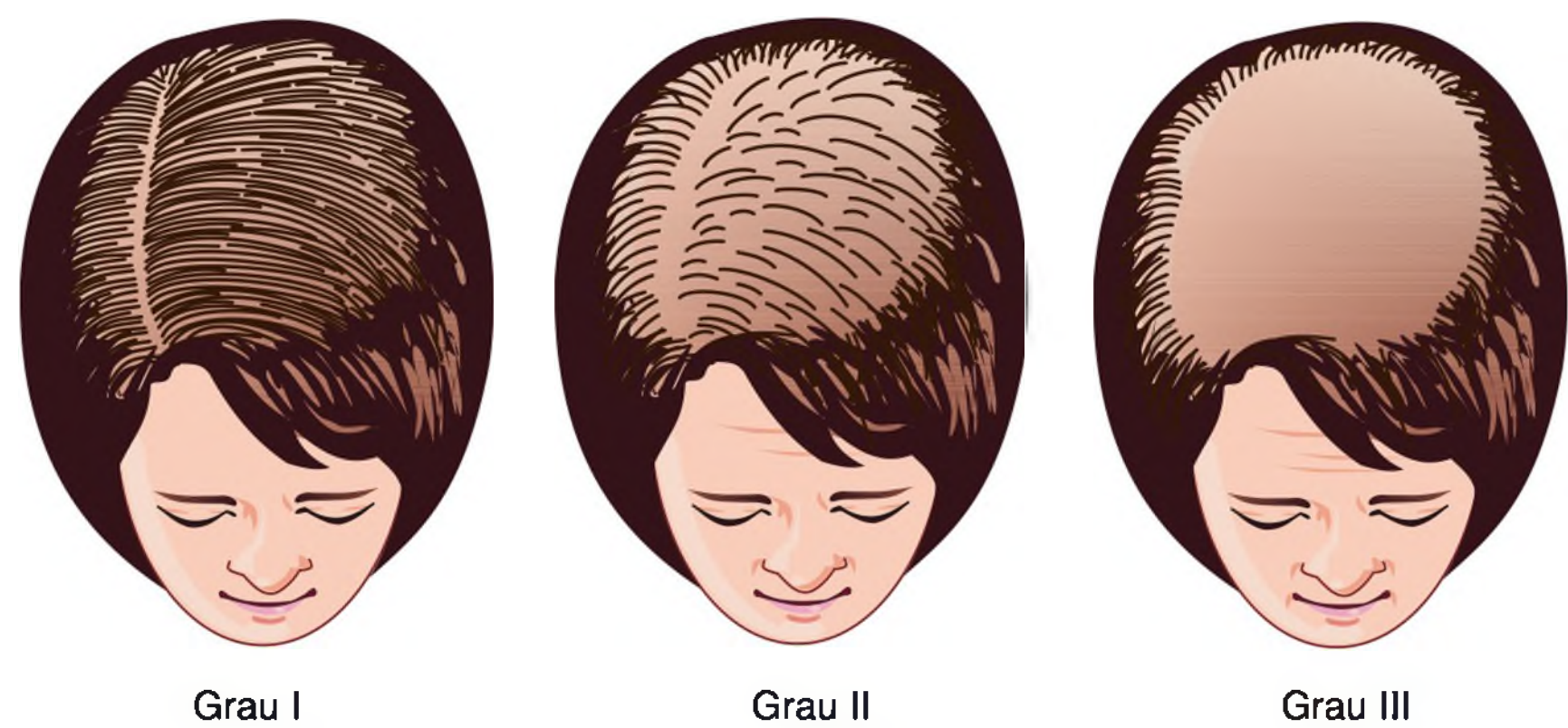


Figura 7.3 Classificação de Ludwig para AAG feminina.

padrão são a síndrome dos ovários micropolicísticos, tumor de suprarrenal ou ovariano e pós-ooforectomia bilateral. Atenção para o fato de a histerectomia não cursar com qualquer alteração relacionada à perda hormonal, pelo motivo óbvio de que são os ovários – e não o útero – os produtores de hormônios sexuais.

Atualização na alopecia androgenética feminina

Recentemente, autores como Camacho-Martinez têm sugerido uma nova classificação para a condição clínica que, nos dias de hoje, chamamos de alopecia androgenética. A proposta é que a apresentação clínica da alopecia androgenética feminina se divida em dois grupos: com e sem alteração dos níveis de hormônios androgênicos:

- Com alteração: alopecia androgenética feminina
- Sem alteração: padrão feminino de perda de cabelo.

Eflúvio telógeno

O couro cabeludo normal perde de 50 a 100 fios por dia, os quais correspondem de 5 a 10% dos pelos que estão na fase telógena. O eflúvio telógeno é o aumento dessa taxa, que pode chegar a metade dos fios do couro cabeludo, simultaneamente. O paciente observa uma queda importante de cabelos durante o ato de penteá-los e lavá-los; como consequência, ele reduz a quantidade de vezes em que faz a higiene do couro cabeludo,

por acreditar que, ao lavá-lo, acentua-se a queda capilar – o que não corresponde à realidade; afinal, apenas os cabelos já soltos é que cairão.

Para o diagnóstico do eflúvio telógeno, realiza-se o teste da tração, o qual corresponde à execução de uma tração de cerca de 60 fios no total, seguros entre o polegar e o índice em pelo menos 5 locais diferentes do couro cabeludo, 2 cm distante da pele. Para isso, o paciente deve deixar de lavar os cabelos por, no máximo, 24 h. O teste é positivo se mais de 10% de fios – ou seja, mais de 6 fios – soltam-se no momento da tração. A realização do tricograma deve revelar mais de 25% dos folículos na fase telógena.

As causas do eflúvio telógeno agudo são descritas na Tabela 7.2. Os fios caem cerca de 3 meses após o evento causador.

O eflúvio telógeno crônico é um distúrbio bastante frequente em mulheres de 30 a 60 anos, para o qual não há uma causa determinada referente à queda de cabelo. A reposição de ferro para aumento das taxas de ferritina pode ter bons resultados, havendo autores que preconizam que os níveis precisam chegar a 70 ng/dℓ. A recomendação é a de correção dos níveis de ferritina quando a taxa é inferior a 30 ng/dℓ, mesmo que não haja anemia ferropriva laboratorialmente instalada.

A reposição pode ser feita com suplementação à base de sulfato ou fumarato ferrosos (300 mg/dia). Substâncias redutoras, como o ácido ascórbico, aumentam a absorção do ferro. Por outro lado, o alumínio, o magnésio, as tetraciclina e o leite reduzem-na. Deve-se evitar a administração do ferro após as



Figura 7.4 Padrão triangular de alopecia em paciente do sexo feminino. Presença de alterações hormonais de andrógenos circulantes ou com hipersensibilidade dos receptores foliculares para andrógenos.

Tabela 7.2	Causas de eflúvio telógeno agudo.
	Pós-parto (fisiológico)
	Pós-infecção
	Doença crônica (colagenase, infecção pelo HIV etc.)
	Pós-cirúrgico
	Endocrinopatias (hipotireoidismo etc.)
	Deficiência alimentar ou absorviva (anorexia, bulimia, cirurgia bariátrica etc.)
	Fármacos (p. ex., betabloqueadores, retinoides, anticoagulantes, antitireoidianos, anticonvulsivantes)
	Anemias (p. ex., ferropriva)
	Níveis baixos de ferritina (< 40 ng/dℓ)
	Interrupção de contraceptivos
	Puberdade

refeições, para evitar o desconforto epigástrico e a diminuição da absorção do sulfato ferroso.

É importante evidenciar que a interrupção dos anticoncepcionais orais pode desencadear o eflúvio 3 meses após a interrupção, bem como a puberdade, que pode ser um momento de eflúvio telógeno fisiológico, sem que seja necessário tratamento.

■ Envelhecimento dos cabelos

O ser humano nasce com cerca de 5 milhões de folículos pilosos, dos quais cerca de 100 a 120 mil localizam-se no couro cabeludo. De acordo com a cor da pele, observamos variações quanto ao número de folículos. Assim, indivíduos caucasianos têm cerca de 120 mil folículos no couro cabeludo, enquanto negros têm em torno de 100 mil folículos da mesma forma; desse modo, cabelos de caucasianos crescem mais rápido do que cabelos de afrodescendentes.

No indivíduo adulto, não ocorre a neofoliculogênese, e cada unidade pilosebácea do couro cabeludo é capaz de realizar cerca de 10 ciclos completos que resultem em folículos intactos e perfeitos. Em torno de 40 anos de idade, período em que se completam os 10 ciclos, existe uma tendência à exaustão da capacidade de pigmentação da haste pilosa, cujo mecanismo é regulado pela genética. Inicia-se, então, o surgimento de pelos grisalhos e brancos. Nesse mesmo período da vida, ocorre uma acentuação da rarefação dos pelos do couro cabeludo, em especial acompanhando os padrões descritos para a alopecia androgenética (AAG) masculina e feminina.

No entanto, além da AAG, tal rarefação é agravada pelo envelhecimento do folículo e por sua consequente incapacidade de produzir uma haste pilosa íntegra. A tendência é que se diminua o diâmetro da haste capilar, apesar de a velocidade de crescimento não se alterar com a idade.

Aqui, também há diferenças étnicas, pois, com a idade, a rarefação dos cabelos ocorre mais rápido em caucasianos do que em africanos. Embora tais sinais sejam notados com frequência após os 40 anos, já a partir dos 30 anos se verifica, a cada década, a perda de 20 a 30% da atividade dos melanócitos, com diminuição na quantidade ou no tamanho dos melanossomas.

De acordo com a cor da pele, apenas se considera prematuro o aparecimento de cabelos brancos se este ocorre antes dos 20 anos de idade em caucasianos, antes dos 25 anos em asiáticos e antes dos 30 anos em negros. Em regra geral, diz-se que, aos 50 anos, metade da população tem 50% dos cabelos brancos ou grisalhos.

Os cabelos grisalhos iniciam-se nas regiões temporais, a seguir no vértex e, por último, na região occipital. Em geral, quando se fala em cabelo grisalho, o que se tem são pelos totalmente brancos, entremeados com pelos escuros. Entretanto, é possível que a perda da atividade melanocítica aconteça apenas durante a fase anágena IV, o que se representa por verdadeiros cabelos grisalhos, pois grânulos de melanina são encontrados na área entre o pré-córtex e a fibra capilar.

Os pelos cinzentos têm fraca atividade dopa-oxidase, enquanto os brancos são negativos para essa marcação. Interessantes são os vacúolos que podem ser vistos dentro dos melanócitos dos pelos brancos ou grisalhos, representando uma resposta ao estresse oxidativo.

■ Melanogênese

A melanogênese acontece apenas durante a fase anágena IV (ou fase anágena completa) e dura 3 anos ou mais em indivi-

duos com o couro cabeludo saudável. Melanócitos foliculares ativos parecem estar localizados fora da área de alcance dos raios UV, principal regulador da melanogênese em nível de epiderme.

Apesar disso, a melanogênese do pelo é bastante influenciada por diversos mecanismos intrínsecos, a saber: ciclo capilar, distribuição corporal do pelo, raça, sexo, hormônios, genética e envelhecimento. Os fatores reguladores dessas alterações também são inúmeros, entre eles: citocinas, neuropeptídeos, hormônios, neurotransmissores, eicosanóides, nucleotídeos cíclicos, nutrientes, microelementos, cátions/ânions. Muitos desses fatores agem por via autócrina, parácrina ou endócrina.

O processo de melanogênese pode ser dividido em 2 etapas: biogênese do melanossomo e transformação da fenilalanina/L-tirosina em melanina. Mais de 100 genes estão envolvidos na codificação de enzimas, proteínas estruturais, fatores de transcrição, fatores de crescimento e receptores que participam da intrincada estrutura genética que modula a melanogênese.

A cor do cabelo é definida pela atividade da enzima tirosinase, a qual é controlada pelos níveis de L-tirosina e pelas proteínas relacionadas à tirosina propriamente dita. L-fenilalanina e L-tirosina chegam ao melanócito – a primeira ativamente via bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, e a segunda por difusão. A L-fenilalanina é convertida em tirosina, reação que ocorre até 8 vezes mais em indivíduos melanodérmicos do que em caucasianos.

Tipos de melanina e cor do cabelo

Cabelos castanhos ou negros contêm melanossomas grandes e mais elétron-densos. São denominados eumelanossomas ou melanossomas verdadeiros e contêm eumelanina ou melanina verdadeira, que aparece, à microscopia eletrônica, como uma estrutura fibrilar ordenada.

Os cabelos castanhos têm melanossomas menores do que os dos cabelos negros. Melanossomas dos folículos pilosos que originam cabelos loiros contêm pouquíssima eumelanina. Já os cabelos ruivos apresentam a feomelanina, com sua aparência na microscopia eletrônica de matriz vesicular na qual se deposita a melanina amarela ou vermelha distribuída de modo irregular. É comum a coexistência de grânulos de feomelanina e eumelanina no mesmo cabelo humano.

■ Cabelos brancos

Fato curioso é o estudo de Dominique Van Neste, que observou ser a velocidade de crescimento dos pelos brancos maior do que a dos pelos pigmentados. Do mesmo modo, o diâmetro dos pelos brancos, neste estudo, revelou-se maior do que dos coloridos. Uma hipótese seria a de que os melanossomas agiriam como agentes reguladores ou mediadores da diferenciação dos queratinócitos da fibra capilar e na transferência da melanina.

É provável que os melanócitos influenciem os queratinócitos vizinhos por meio da liberação de citocinas, fatores de crescimento, eicosanóides, moléculas de adesão e da matriz extracelular. É possível também que folículos pilosos que estão perdendo a capacidade de pigmentar a haste tenham a capacidade de reprogramar os queratinócitos da matriz extracelular a fim de aumentar a produção de medula, em vez da massa cuticular, já que o diâmetro da medula dos pelos brancos é maior do que a de pelos pigmentados.

O cabelo grisalho é também descrito nas progerias que cursam com encurtamento dos telômeros. O pelo é pigmentado

por melanócitos localizados entre os queratinócitos do folículo piloso. A cada início de fase anágena, uma nova população de melanócitos, oriunda das células-tronco, migra para o folículo piloso. Cada melanócito “alimenta” de um a cinco queratinócitos durante todo o período de crescimento, que dura até 10 anos. A melanina contida nos melanossomas é transferida aos queratinócitos por meio de projeções dendríticas. A perda da cor dos cabelos pode ocorrer a partir de um defeito em qualquer fase desse processo, desde a melanogênese até a transferência da melanina. É interessante ressaltar que, apesar de o envelhecimento dos melanócitos existir, essa não é uma causa do embranquecimento dos pelos, pois a senescência dos melanócitos provoca maior produção de melanina. Um exemplo disso é o fato de que nevos são considerados clones de melanócitos velhos.

A causa dos pelos grisalhos e brancos é a perda de atividade dos melanócitos – e não seu envelhecimento propriamente dito. Uma das razões possíveis para se explicar a perda da capacidade de pigmentação dos pelos é a ação dos radicais oxidativos reativos (radicais livres – RL) sobre o DNA dos melanócitos, diminuindo sua atividade, reagindo com seu DNA nuclear e mitocondrial. Os RL são produzidos em grande quantidade durante o próprio processo de melanogênese, que, por si só, cria diversos intermediários mutagênicos, via oxidação de tirosina e dopa em melanina. É possível que a interrupção na melanogênese seja um mecanismo de defesa para a cessação na produção de agentes oxidativos reativos quando, por época da senescência, os mecanismos de defesa e limpeza desses radicais encontram-se prejudicados e são pouco eficazes.

O encurtamento dos telômeros, dessa vez, contribui por permitir o ataque dos RL ao DNA celular, pois telômeros longos agem como protetores do DNA. Pacientes com progerias de telômero curto cursam com cabelos grisalhos, o que, para Hofer *et al.*, é um dado que corrobora essa teoria.

O futuro para os cabelos brancos

Radioterapia e quimioterápicos podem induzir repigmentação dos cabelos brancos. Parece que a repigmentação do pelo acontece em virtude da ativação dos melanócitos localizados na bainha externa do pelo (área provável de localização de um reservatório de melanócitos foliculares) e que, após esse estímulo (radiação, fármacos), eles migrariam para a zona melanogênica.

Pesquisas científicas têm abordado cada vez mais a utilização de lipossoma tópico com alvo na melanina, nos genes e nas proteínas seletivas do folículo capilar. Já há, p. ex., estudos com uso de lipossoma tópico para alterar a cor do cabelo com a própria melanina. Também há novos estudos promissores com engenharia tecidual utilizando células-tronco originárias do folículo piloso, cuja propriedade indutora de novas células é motivo de muita expectativa, sobretudo no tratamento das alopecias cicatriciais e androgenéticas.

In vitro, a eumelanina pode ser convertida em feomelanina, fato que depende também da diminuição da atividade da tirosinase. Assim, também a administração do hormônio α -MSH em cobaias pode transformar pelos grisalhos em escuros, mas esse experimento não surtiu efeito em seres humanos.

O uso do latanoprost, substância análoga da prostaglandina usada para controle tópico de glaucoma ou hipertensão ocular, a qual gera escurecimento e alongamento dos cílios, embasa novos estudos que relacionam as prostaglandinas como fatores importantes no metabolismo do ciclo capilar. A ligação de metais de transição, como ferro e cobre, à melanina

parece influenciar nas defesas antioxidantes conferidas pelo pigmento ao queratinócito, o qual recebe o melanossoma.

Imatinibe é um inibidor da tirosinase que bloqueia a expressão do receptor para o gene c-Kit. Mutações nesse gene ocasionam o piebaldismo. Seria esperado que pacientes tratados contra leucemia mieloide crônica sofressem, como efeito colateral dessa substância, o aparecimento precoce de cabelos brancos. No entanto, observou-se a repigmentação de cabelos brancos.

Fato também interessante é que, nesses pacientes que responderam à terapia com imatinibe, houve alongamento de telômeros quando comparados com indivíduos não responsivos ao tratamento. A restauração do comprimento dos telômeros também pode ter ocorrido nos melanócitos, permitindo a restauração da capacidade melanogênica do folículo.

Ação dos raios UV na fibra capilar

Como mencionado no texto, o envelhecimento dos folículos produz uma fibra capilar com o diâmetro reduzido. Somado à alopecia androgenética e ao uso de tinturas capilares – utilizadas com frequência para cobrir os fios brancos – causa maior dano à fibra. Também não se pode esquecer que as pontas dos fios longos são mais antigas, presentes há mais de 3 anos (levando-se em conta que o cabelo cresce 12 cm por ano).

Portanto, além dos agressores naturais dos cabelos, há os agentes cosméticos que agravam o dano. Uma fibra sem pigmento, seja por estar grisalha ou por ter apenas feomelanina, é mais sensível à ação dos raios UV e da luz visível. A melanina sofre oxidação, tornando-se oximelanina, alterando a cor natural do pelo. O UVA penetra no córtex, e o UVB penetra em toda a espessura da cutícula. A agressão à cutícula lesiona o complexo da membrana celular que une os queratinócitos, degrada os lipídios, faz com que haja perda do brilho e da flexibilidade, além de perda da lubrificação, levando à facilidade de embarçar.

No córtex, os raios UVA reagem com os aminoácidos fotoreativos da queratina: cisteína, metionina, triptofano, fenilalanina, histidina, prolina, provocando quebra das pontes dissulfeto e *crosslinking*.

Os fios grisalhos são mais ricos em triptofano e fenilalanina; por isso, é mais fácil se tornarem amarelados com tempo. Ainda no córtex, a melanina é danificada pelos raios UVA e pela luz visível. A melanina é a molécula que defende a queratina tanto dos radicais livres como da ação dos raios UV. Assim, sem essa defesa, os fios ficam ainda mais expostos às agressões diretas ou indiretas às proteínas capilares, em especial, à queratina.

A dificuldade do uso do fotoprotetor capilar é a adesão da substância ao fio, sua resistência aos efeitos do tempo e a formação de um filme adequado à fotoproteção, além da proteção à luz visível. A octibenzona e o octilmetoxicinamato são opções boas de fotoprotetores. A apresentação mais adequada para um efeito maior é a de produtos aplicados no fio ainda úmido e aquecidos com o secador. Produtos *leave-in*, máscaras, xampus e condicionadores são menos eficazes porque aderem pouco e formam um filme irregular ao longo do fio.

Na praia, a aplicação de fotoprotetores capilares exigiria uma enorme quantidade da substância a ser aplicada, sendo, portanto, o uso de protetores físicos – como chapéus – mais adequado do que produtos cosméticos. O uso de agentes orais com o intuito de fotoprotetor a pele tem sido estudado por muitos autores.

► Aparelho ungueal

■ Base anatômica das unhas

A unha é um apêndice cutâneo queratinizado, produzido por um epitélio germinativo semelhante àquele da camada basal da epiderme. É composto, sobretudo, por queratina denominada dura, qual, por meio das ligações das pontes dissulfeto, é responsável pelo grau de rigidez e resistência da lâmina ungueal, de modo muito semelhante ao que ocorre nos pelos e cabelos.

As unidades anatômicas que formam a unha são quatro: leito ungueal, hiponíquio, dobra ungueal proximal e matriz (Tabela 7.3). Ainda que apresente muitas manifestações clínicas relacionadas com um grande número de doenças, a lâmina ungueal não faz parte da estrutura básica da unidade ungueal.

A lâmina ungueal é formada por queratinócitos dispostos em posição paralela ao dígito, com aspecto “achatado”. Os filamentos proteicos são orientados de maneira perpendicular ao seu plano de crescimento, proporcionando uma arquitetura rígida, retangular e curva. É intensa a vascularização do leito ungueal sob a lâmina ungueal, conferindo tonalidade rosada à unha, e ambos – leito e lâmina – encontram-se firmemente aderidos um ao outro.

A área esbranquiçada em forma de meia-lua que existe na borda proximal da lâmina ungueal é denominada lúnula e representa a porção mais distal da matriz. É responsável por determinar o formato da borda livre da lâmina ungueal. A lâmina ungueal emerge a partir da matriz e é delimitada pelas dobras ungueais: duas laterais e uma proximal. Vinte e cinco por cento da superfície total da lâmina ungueal localiza-se sob a dobra ungueal proximal.

A matriz apresenta melanócitos na quantidade de 6,5 por milímetro quadrado, os quais, em geral, não produzem pigmento nos caucasianos; apenas em negros, na maioria das vezes sob a apresentação de linhas acastanhadas uniformes dispostas ao longo da lâmina. Toda pigmentação nas unhas deve ser sempre avaliada de maneira cuidadosa, pois os melanomas acrais podem ser subungueais e simular uma melanoníquia constitucional ou um hematoma.

Têm sido realizados estudos das melanoníquias por meio do uso de dermatoscópio (dermatoscopia), em especial para guiar a melhor área a ser biopsiada. Nos casos de suspeita de melanoma, é importante que a lâmina ungueal seja removida e a biopsia seja das áreas subungueal e periungueal.

O eponíquio (ou cutícula) faz parte da borda ungueal proximal. Funciona como uma barreira protetora contra a penetração de microrganismos na porção germinativa da matriz ungueal. A penetração de agentes irritantes por um eponíquio

rompido proporciona o desenvolvimento do processo inflamatório conhecido como paroníquia.

O hiponíquio é uma região estreita da epiderme localizada entre o leito ungueal e o tecido periungueal distal abaixo da borda livre da unha. Sua função é similar à do eponíquio, mas de modo invertido. Agressões ao hiponíquio resultam na formação de um espaço entre a lâmina e o leito ungueal, conhecido com onicólise.

O leito ungueal se inicia na lúnula e se estende até o hiponíquio, na borda livre da unha. Não se sabe sua real contribuição para a formação da lâmina ungueal. Os queratinócitos do leito ungueal contribuem com 20% da massa da porção ventral da lâmina ungueal, e sua função é manter a lâmina aderida à unidade ungueal. A Tabela 7.4 traz a nomenclatura das alterações ungueais mais comuns à prática diária, correlacionando-as a exemplos de condições a elas relacionadas de modo mais frequente.

Além do exame clínico do aparelho ungueal, podem ser realizados exames micobacteriológicos, direto ou com cultura, além de remoção de material de biopsia que pode ser obtido por meio de cirurgia (mais agressivo) ou da retirada do chamado *clipping* (menos invasivo). O *clipping* consiste na retirada da borda livre e sua porção mais proximal na junção com o hiponíquio. Em geral, o procedimento não requer anestesia, mas há pacientes que são mais sensíveis e devem ser anestesiados.

Já a biopsia tradicional é um procedimento cirúrgico sob anestesia local, reservada para casos em que o *clipping* não possibilitou exame histopatológico conclusivo, lesões tumorais ou doenças que necessitem de exame histopatológico da matriz. Pode ser feita com bisturi (tumores, biopsia excisional, exame da matriz) ou com *punch*, em geral, de 4 ou 6 mm (processos que envolvem o leito e a lâmina, apenas). A biopsia com *punch* deve ser feita até o periósteo, e o material pode ficar algumas horas embebido em solução de ATA 10%. Em seguida, pode ser fixado, em geral, em solução de formaldeído 10%.

■ Composição química da lâmina ungueal

A lâmina ungueal é formada tanto por queratina do tipo dura (80 a 90%) como por queratina do tipo mole (10 a 20%). Sua rigidez é conferida por ligações entre as moléculas de enxofre (pontes dissulfeto) dos aminoácidos cistina da molécula de queratina. Além do tipo de queratina, também o conteúdo de água influencia a rigidez da lâmina, pois uma concentração de água menor do que 16% resulta em unhas frágeis e quebradiças.

Além da queratina, há filamentos proteicos intermediários, os quais são ricos em enxofre ou metade tirosina e metade glicina, bem como uma proteína chamada trico-hialina. As citoqueratinas expressas são: K5 e K14 nos queratinócitos basais, K1 e K10 na área suprabasal, K2E na camada espinhosa alta. Há pequenas diferenças nas expressões das citoqueratinas, dependendo da exata região da unidade ungueal que é estudada.

Os íons que fazem parte da composição da unha são: magnésio, cálcio, ferro, zinco, sódio e cobre. Na literatura, há casos descritos de unhas frágeis pela redução sérica e local dos íons magnésio e selênio.

■ Envelhecimento do aparelho ungueal

Já no aparelho ungueal, verifica-se uma diminuição da velocidade do crescimento das unhas próxima a 0,85 mm/semana aos 25 anos e em torno de 0,60 mm/semana aos 50 anos. É uma perda linear de 0,5% ao ano. Os estudos das síndromes das pro-

Tabela 7.3 As diversas regiões do aparelho ungueal e suas funções.

Unidade anatômica da unha	Função
Leito ungueal	Contribui na formação da lâmina ungueal Manutenção da adesão da lâmina ungueal
Hiponíquio	Proteção da borda livre. Sua agressão resulta em onicólise
Dobra ungueal proximal	Proteção da borda proximal por meio do eponíquio. Sua agressão resulta em paroníquia
Matriz	Produção da lâmina ungueal

Tabela 7.4 Lista das alterações inestéticas mais comuns ocorridas na unha e suas associações.	
Alterações	Condições associadas
Queratose subungueal: espessamento da camada córnea no leito ungueal	Psoríase, micoses, ceratodermias
Coiloníquia: unhas côncavas em forma de colher	Anemias, policitemia, psoríase, líquen plano, diabetes melito
Coloníquia: unhas adelgaçadas	Distúrbios endócrinos
Cristas longitudinais e transversais	Envelhecimento
Cromoníquia: alteração da cor da unha	Micoses, bactérias (Pseudomonas = verde), medicamentos tópicos, doença de Addison, hemocromatose, carência de vitamina B12
Depressões cupuliformes ou <i>pitting</i> : depressões arredondadas e pequenas como vistas na superfície de um dedal	Psoríase, atopia, lúpus eritematoso, alopecia areata, pênfigo foliáceo
Distrofia canalicular: canal linear transitório ao longo da lâmina resultante de lesão na matriz	Desnutrição, dietas, tumores que comprimem a matriz
Hemorragias em estilhas: pequenos pontos de hemorragia subungueal	Drogas ilícitas, dermatomiosite, doenças sistêmicas diversas
Leuconíquia: unha branca	Micoses, hepatopatia crônica. Pode ser idiopática: leuconíquia estriada, popularmente chamada “mentirinha”
Pseudoleuconíquia: ocorre com uso prolongado de esmaltes	
Melanoníquia estriada: faixa linear pigmentada	Constitucional, nevo, melanoma
Onicólise: descolamento da lâmina na borda livre	Micoses, bactérias, traumas, tumores
Onicogribose: unha em garra	Genodermatoses, insuficiência vascular periférica
Onicocriptose: unha “encravada”	Calçados, granuloma piogênico
Onicorrexe: fissuras longitudinais	Envelhecimento
Onocosquiza: fragmentação da borda livre da unha	Esmaltes, retinoides, líquen plano
Onicomucose: micose da unha	
Onicotilomania: hábito de traumatizar as unhas	Transtornos de ansiedade
Onicodistrofia: termo genérico para quaisquer alterações morfológicas na unha	
Panarício: inflamação no eponíquio	Infecção por pseudomonas, cândida e estafilococos
Paquioníquia: aumento da espessura da lâmina	Psoríase, genodermatoses, Darier, pitíriase, rubra pilar
Pterígio ungueal (em forma de asa): cicatriz que une a dobra ungueal proximal ao leito. Ocorre por destruição focal da matriz.	Líquen plano, isquemia periférica, onicotilomania
Pterígio ventral (pterígio inverso): prolongamento do hiponíquio que se adere à superfície ventral da lâmina	Congênito, familiar, esclerodermia, Raynaud

gerias por Hoffer *et al.* permitiram que fosse feita uma analogia do envelhecimento do folículo piloso e do aparelho ungueal ao que ocorre nessas síndromes, levando-se em conta os sintomas em comum, como, p. ex., alopecia, cabelos grisalhos e unhas atróficas. Tais sintomas são apresentados na maioria das progerias; o que ressalta a possibilidade de que múltiplos fatores estejam envolvidos no processo geral de envelhecimento. De especial interesse são as progerias, as quais cursam com o encurtamento dos telômeros.

Embora não exista uma ligação descrita entre alopecia e encurtamento dos telômeros, alopecia é uma manifestação comum às progerias, as quais cursam tanto com atrofia ungueal como com encurtamento dos telômeros. O envelhecimento das unhas é, com frequência, causador de estrias longitudinais ao longo da lâmina ungueal, que, muitas vezes, terminam em uma abertura em forma de “V” na extremidade livre da unha (Figura 7.5). Nas consultas dermatológicas, essa manifestação clínica é uma queixa bastante frequente tanto por parte de mulheres como de homens.

Além disso, observa-se fragilidade, e, muitas vezes, essas linhas são tão numerosas que – como uma cordilheira – ocupam toda a lâmina, sobre a qual também podem ser vistas saliências ou depressões. Essas alterações podem ser provocadas pela diminuição intervalada na velocidade de crescimento da unha e na produção de uma lâmina mais delgada, similar ao que acontece na haste capilar.

A diminuição da concentração do cálcio ungueal que se observa com o envelhecimento pode contribuir para a fragilidade. Nas unhas, também se observa uma modificação no padrão lipídico da lâmina. Nota-se alta concentração de ácidos



Figura 7.5 Envelhecimento ungueal: estrias longitudinais e abertura em “V” na extremidade livre.

graxos livres, além de baixa proporção de esteróis livres nos adultos, mas se desconhece o impacto dessas alterações nos sinais clínicos observados nas unhas envelhecidas (Tabela 7.5).

► Hipótese do encurtamento dos telômeros e o envelhecimento

Os seres humanos nascem com 15 Kb da sequência de 5’TTAGGG3’ no final dos cromossomos – o que significa

mil repetições. Essa sequência telomérica impede que os cromossomos de uma célula possam, por acidente, unir-se uns aos outros. A enzima DNA polimerase move-se livremente da sequência 3' para a 5', mas não ao contrário. A cada ciclo celular, essa sequência não se repete por completo, e, a cada mitose, perdem-se cerca de 100 pares de base ou 16 repetições TTAGGG.

A telomerase é uma enzima existente em pequenas quantidades nas células normais, permitindo a repetição completa dos telômeros. Células cancerígenas são ricas em telomerasas, mas células normais, em geral, não o são. As células-tronco do folículo piloso têm baixa atividade de telomerase e, portanto, capacidade replicativa e regenerativa limitada com a idade. A região da *bulge* folicular é a porção mais profunda da parte permanente do folículo; por isso, é bem protegida da radiação UV. A radiação UVA é um importante fator no envelhecimento – pois acarreta mutações na molécula do DNA, necessitando de reparos frequentes –; no entanto, ela não é causa importante do envelhecimento dos folículos pilosos ou das unhas, como ocorre com a pele. Daí a importância da teoria do encurtamento dos telômeros para justificar parte do envelhecimento capilar e ungueal.

Animais como os ratos, que têm alta atividade da telomerase e longos telômeros, não sofrem diminuição na velocidade de crescimento ungueal. O oposto ocorre com animais de telômero curto, como os cães. Curioso é que estes vivem 20% do tempo de vida humano, e a velocidade do crescimento de suas unhas diminui 5 vezes mais rápido.

► Comparações entre o envelhecimento capilar e o ungueal

O equivalente da diminuição do crescimento ungueal como consequência do envelhecimento não está na velocidade de crescimento da fibra capilar do couro cabeludo, mas na diminuição do seu diâmetro. Isso ocorre porque a velocidade de crescimento do pelo é regulada por dois fatores opostos: número de queratinócitos diferenciados, os quais são produzidos pelas células amplificadoras de transição (CAT), e diâmetro do pelo.

As células-tronco provêm do *bulge*. Durante a fase anágena, elas dão origem às CAT, que migram para a profundidade do folículo até a membrana basal na junção da papila dérmica. As CAT produzem células que se diferenciam, perdem o núcleo e se juntam, formando o córtex da haste capilar. Portanto, um maior número de CAT favorece o crescimento da haste. Já o

diâmetro dessa haste é determinado pelo tamanho do folículo piloso, o qual, quanto maior, torna a fibra produzida mais espessa. O tamanho do folículo, além de determinado pela genética, depende da migração de fibroblastos especializados para o interior do folículo. Tal fenômeno se dá no início da fase anágena. Quanto mais fibroblastos migrarem, maior será o diâmetro final da haste. Assim, o diâmetro capilar é passível de mudar a cada novo ciclo anágeno.

Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição tanto no número de queratinócitos como no de fibroblastos diferenciados. A diminuição do número de queratinócitos deveria ocasionar um alentecimento no crescimento do pelo, porém, a redução dos fibroblastos e do diâmetro do pelo significa que menos queratinócitos são necessários para a produção da mesma fibra (mais fina). O equilíbrio entre os dois fenômenos resulta na ausência de mudança na velocidade do crescimento capilar com o envelhecimento.

A teoria do encurtamento dos telômeros poderia explicar a diminuição no número de fibroblastos diferenciados que migram para a região da papila dérmica folicular e, com isso, levar à diminuição do diâmetro capilar. O fenômeno é independente do observado por redução dos níveis hormonais na mulher, por ocasião da perimenopausa e do climatério, apesar de essas alterações também influenciarem na diminuição do diâmetro capilar.

Nas progerias, os fios de cabelo são ditos “finos”, porém, não há descrição formal de alteração no seu diâmetro. O adelgaçamento dos fios de cabelo pelo envelhecimento ocorre antes dos demais pelos do corpo, devido ao seu ciclo anágeno mais longo. A literatura médica confirma que a prevalência da perda de cabelos que acompanha o envelhecimento ocorre por diminuição na densidade dos pelos, assim como no diâmetro da fibra. A percepção clínica de perda dos pelos acontece, em particular, após os 50 anos de idade, porém, aos 40 anos, já se nota um declínio na densidade. Tal observação sugere que a diminuição na densidade dos pelos não se dê apenas por alterações hormonais da menopausa. A Tabela 7.6 resume os sinais clínicos do envelhecimento capilar.

Tabela 7.6 Sinais clínicos do envelhecimento capilar.

- Diminuição do diâmetro da haste
- Diminuição da densidade dos fios
- Ausência de alteração da velocidade de crescimento dos fios pigmentados em relação à velocidade dos fios jovens
- Embranquecimento capilar por perda ou diminuição da atividade do melanócito
- Maior espessura e crescimento mais rápido dos pelos brancos em relação aos pelos pigmentados

Não fazem parte dos sinais clínicos da alopecia androgenética, embora ambas possam estar sobrepostas.

Tabela 7.5 Sinais clínicos do envelhecimento ungueal.

- Atrofia ungueal
- Estrias longitudinais que podem ser tão numerosas a ponto de formar o aspecto “em cordilheira”
- Abertura em “V” na borda ungueal livre
- Depressões ou saliências sobre a lâmina
- Redução na velocidade de crescimento da unha (perda linear de 0,5% ao ano)
- Lâmina ungueal delgada
- Modificação no padrão lipídico da unha: aumento dos ácidos graxos livres e diminuição dos esteróis livres

Não fazem parte da síndrome das unhas frágeis, sendo alterações tóxicas do envelhecimento.

► Conclusão

Ainda há necessidade de novos estudos para que a fisiologia do envelhecimento dos cabelos e das unhas seja decifrada em sua íntegra. Pouco se sabe sobre o assunto, em especial em relação às unhas, cujas alterações tardias são apenas referidas como “fragilidade”. Muito se publica a respeito da síndrome das unhas frágeis, e inúmeras propostas de tratamento para amenizar o aspecto clínico são encontradas na literatura.

Porém, a fragilidade ungueal que se observa no indivíduo idoso tende a ser classificada também como parte do quadro

clínico das unhas frágeis ou, no máximo, relacionada a fenômenos do climatério, o que, após a realização da revisão de literatura sobre o tema, conclui-se que se trata de alterações específicas do envelhecimento.

A hipótese de o encurtamento dos telômeros ser responsável pela paralisação no crescimento ungueal, criando as estrias longitudinais e a rachadura em forma de “V” que se observa nas borda ungueal livre, abre caminhos para o entendimento desse fenômeno e, por consequência, para que um tratamento mais efetivo seja descoberto.

Já o envelhecimento capilar, em função do maior apelo cosmético relacionado aos indesejáveis fios brancos/grisalhos, tem sido motivo de investigações mais amplas; afinal, é um antigo sonho da indústria cosmética e farmacêutica a recuperação da pigmentação capilar, assim como o controle do crescimento do pelo, para reverter a calvície e regenerar tanto a estrutura quanto a viabilidade da unidade pilossebácea.

Ainda estamos no início do processo de entendimento de como são regidas e reguladas as estruturas dos apêndices cutâneos, mas a revisão das alterações ocorridas fisiologicamente com o envelhecimento nos faz crer que o controle desse fenômeno pode, em algumas ocasiões, ser alcançado.

► Bibliografia

- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Addor F, Dias MFRG. Tratamentos estéticos e cuidados dos cabelos: uma visão médica (parte II). Educação Médica Continuada. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2009; 1(4):178-85.
- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Dias MFRG. Tratamentos estéticos e cuidados dos cabelos: uma visão médica (parte I). Educação Médica Continuada. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2009; 1(3):130-6.
- Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci*. 2006; 119(Pt 3):391-3.
- Birch MP, Messenger J, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *British Journal of Dermatology*. 2001;144:297-304.
- Blackmore-Prince C, Harlow SD, Gargiullo P, Lee MA, Savitz DA. Chemical hair treatments and adverse pregnancy outcome among Black women in central North Carolina. *Am J Epidemiol*. 1999; 149(8):712-6.
- Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(2):258-64.
- Bouillon C, Wilkinson J. The science of hair care. *Taylor & Francis*. 2005.
- Callender VD, McMichael AJ, Cohen GF. Medical and surgical therapies for alopecias in black women. *Dermatol Ther*. 2004; 17(2):164-76.
- Camacho-Martinez FM. Hair loss in women. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009; 28:19-32.
- Cannell DW. Permanent waving and hair straightening. *Clin Dermatol*. 1988; 6(3):71-82.
- Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28:420-5.
- Chen WC, Yang CC, Todorova A *et al*. Hair loss in elderly women. *Eur J Dermatol*. 2010; 20:145-51.
- Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, Hengge U, Bickenbach J. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. *Exp Dermatol*. 1999; 8(1):80-8.
- Courtois M, Loussouarn G, Hourseau S, Grollier JF. Periodicity in the growth and shedding of hair. *Br J Dermatol*. 1996; 134(1):47-54.
- Dawber R. Hair: its structure and response to cosmetic preparations. *Clin Dermatol*. 1996; 14(1):105-12.
- De Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell publishing; 2004. 4:63.01-120.
- De Sá Dias TC, Baby AR, Kanko TM *et al*. Relaxing/straightening of Afro-ethnic hair: historical overview. *J Cosmet Dermatol*. 2007; 6(1):2-5.
- Draeos ZD. Hair cosmetics. In: Blume-Peytav U, Tosti A *et al*. *Hair growth and disorders*. 2008, p. 499-512.
- Draeos ZD. Hair physiology. In: Draeos ZD, editors. *Hair care: a illustrated dermatologic handbook*. London and New York: Taylor & Francis group; 2005, p. 1-19.
- Erik b, Havitcioglu H, Aktan S, Karakus N. Biochemical properties of human hair with different parameters. *Skin Research and Technology*. 2008; 14:147-51.
- Halder RM. Hair and scalp disorders in blacks. *Cutis*. 1983; 32(4):378-80.
- Helmdach M, Thielitz A, Röpke EM, Gollnick H. Age and sex variation in lipid composition of human fingernail plates. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2000;111-9.
- Hofer AC, Tran RT, Aziz OZ *et al*. Shared phenotypes among segmental progeroid syndromes suggest underlying pathways of aging. *Journal of Gerontology*. 2005; 60:10-20.
- Langbein L, Rogers MA, Praetzel S, Aoki N, Winter H, Schweizer J. A novel epithelial keratin, hK6irs1, is expressed differentially in all layers of the inner root sheath, including specialized huxley cells (Flügelzellen) of the human hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2002; 118(5):789-99.
- Lin KK, Chudova D, Hatfield GW, Smyth P, Andersen B. Identification of hair cycle-associated genes from time-course gene expression profile data by using replicate variance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(45):15955-60.
- Loussouarn G, El Rawadi C, Genain G. Diversity of hair growth profiles. *Int J Dermatol*. 2005; 44[Suppl 1]:6-9.
- Loussouarn G. African hair growth parameters. *British Journal of Dermatology*. 2001; 145:294-7.
- Mamada A, Nakamura K. A study of the volume and bounce decrease in hair with aging using bending elasticity measurements. *J Cosmet Sci*. 2007; 58:485-94.
- Masunaga A, Nakamura H, Katata T *et al*. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*. 2000; 102(4):451-61.
- Mecklenburg L, Tobin DJ, Müller-Röver S *et al*. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis. *J Invest Dermatol*. 2000; 114(5):909-16.
- Müller-Röver S, Handjiski B, Van Der Veen C *et al*. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(1):3-15.
- Nagase S, Kajiura Y, Mamada A *et al*. Changes in structure and geometric properties of human hair by aging. *J Cosmet Sci*. 2009; 60:637-48.
- Nagase S, Satoh N, Nakamura K. Influence of internal structure of hair fiber on hair appearance. II. Consideration of the visual perception mechanism of hair appearance. *J Cosmet Sci*. 2002; 53(6):387-402.
- Nagase S, Shibuichi S, Ando K, Kariya E, Satoh N. Influence of internal structures of hair fiber on hair appearance. I. Light scattering from the porous structure of the medulla of human hair. *J Cosmet Sci*. 2002; 53(2):89-100.
- Nishimura EK, Granter SR, Fisher DE. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science*. 2005; 307(5710):720-4.
- Osawa M, Egawa G, Mak SS *et al*. Molecular characterization of melanocyte stem cells in their niche. *Development*. 2005; 132(24):5589-99.
- Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell*. 2001; 104(2):233-45.
- Paus R, Piker S, Sundberg JP. Biology of hair and nails. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Mosby: Elsevier; 2008, p. 965-86.
- Rebora A, Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology*. 2002; 205(2):108-10.
- Robbins CR. Chemical and physical behavior of human hair. 2th ed. New York: Springer Verlag, 2002.
- Rossi A, Barbieri L, Pistola G, Bonaccorsi P, Calvieri S. Hair and nail structure and function. *J Appl Cosmetol*. 2003; 21:1-8.
- Scott DA. Disorders of the hair and scalp in blacks. *Dermatol Clin*. 1988; 6(3):387-95.
- Sharov A, Tobin DJ, Sharova TY, Atoyan R, Botchkarev VA. Changes in different melanocyte populations during hair follicle involution (catagen). *J Invest Dermatol*. 2005;125(6):1259-67.
- Sinclair RD, Banfield CC, Dawber RPR. Handbook of diseases of the hair and scalp. Oxford: Blackwell Science. 1999; 3-26.
- Stenn K, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001; 81:449-94.
- Stenn K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(2):374-5.
- Thibaut S, Gaillard O, Bouhanna P, Cannell DW, Bernard BA. Human hair shape is programmed from the bulb. *Br J Dermatol*. 2005; 152:632-8.
- Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol*. 2001; 36(1):29-54.
- Tobin DJ. Human hair pigmentation. *International Journal of Cosmetics Science*. 2008; 30:233-57.
- Tosti A, Piraccini BM, Sisti A, Duque-Estrada B. Hair loss in women. *Minerva Ginecol*. 2009; 61:1-8.
- Trüeb RM. Hair loss. *Praxis*. 2003; 92(36): 1488-96.

- Trüeb RM. Pharmacologic interventions of aging hair. *Clin Interv Aging* 2006; 1(2):121-9.
- Van Neste D, Tobin JD. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. 2004; 35:193-200.
- Van Neste D. Thickness, medullation and growth rate of female scalp hair are subject to significant variation according to pigmentation and scalp location during aging. *Eur J Dermatol*. 2004; 14:28-32.
- Vogt A, McElwee KJ, Blume-Peytavi U. Biology of the hair follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, editors. *Hair growth and disorders*. Berlin: Springer; 2008, p. 1-23.
- Wickett RR. Permanent waving and straightening of hair. *Cutis*. 1987; 39(6):496-7.
- Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest*. 2001; 107(4):409-17.

8

Tecnologias para a Obtenção de Matérias-primas Cosmecêuticas

Gustavo de Campos Dieamant

- Introdução, 60
- Desenvolvimento de cosmecêuticos, 60
- Rotas tecnológicas empregadas para o desenvolvimento de novas matérias-primas na cosmecêutica, 60
- Bibliografia, 65

► Introdução

Além da segurança, base de sobrevivência no mercado para qualquer produto de uso pelo ser humano, uma das características mais desejadas para um cosmecêutico é a comprovada e notória eficácia. Com isso, destaca-se o fato de que os ingredientes ativos são peças-chave nas formulações e importantes no sucesso do tratamento, apesar da imperfeição estética.

Desse modo, o desenvolvimento de novas matérias-primas, em especial ativos de alto desempenho, tem sido bastante explorado pelas indústrias química e farmacêutica. Esses ramos, com base em diferentes e modernas tecnologias de obtenção e comprovação da segurança e da eficácia dessas substâncias, tornam-se alvo cada vez mais certo para formuladores de pequenas, médias e grandes empresas, nacionais e internacionais.

Neste capítulo, serão abordadas as principais rotas de pesquisa e desenvolvimento de novas matérias-primas cosmecêuticas, incluindo os meios de obtenção, as características relevantes, os principais apelos de *marketing*, os aspectos mercadológicos, o estágio final de comprovação da segurança e a eficácia das substâncias.

► Desenvolvimento de cosmecêuticos

Dentro do ambiente diário das indústrias cosmecêuticas e farmacêuticas, a rotina de formuladores baseia-se, quase que totalmente, na busca por inovações constantes. Dessa forma, objetiva-se fornecer o maior número de atribuições possíveis ao produto, para atender, ao máximo, aos aspectos propostos. Essas inovações se fundamentam, em grande parte, na diferenciação sensorial, na embalagem e na rotulagem, se considerados os produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. Talvez essa seja a maior diferença conceitual entre cosméticos e cosmecêuticos.

Um cosmecêutico, por excelência, tem base desenvolvida em função dos princípios ativos, ou seja, matérias-primas cujas funções biológicas ou fisiológicas, bem como segurança, são conhecidas, comprovadas e devidamente aceitas pela comunidade científica internacional. O esquema representado pela Figura 8.1 ilustra o modo pelo qual um produto cosmecêutico pode ser estrategicamente desenvolvido.

Nesse processo, torna-se evidente que a tecnologia envolvida na obtenção dessas matérias-primas, em especial dos ativos e aditivos (coadjuvantes de formulação), é cada vez mais sofisticada e exigente. Além disso, objetiva atender às necessidades de um cosmecêutico dentro da esfera de aplicação, desenvolvimento e consumo.

Essa tecnologia depende, basicamente, da fonte do material de origem para o início do desenvolvimento e das circunstâncias legais e regulatórias que regem a área cosmecêutica na atualidade. Esses critérios envolvem ética, segurança, uso de matérias da biodiversidade do planeta – em especial de algumas regiões – e qualidade dos materiais.

Nesse contexto, serão mencionadas as principais rotas tecnológicas envolvidas na pesquisa e no desenvolvimento de novas matérias-primas cosmecêuticas, com ênfase nas mais atuais e bem aceitas pelas indústrias de produto acabado em todo o mundo.

► Rotas tecnológicas empregadas para o desenvolvimento de novas matérias-primas na cosmecêutica

Para o desenvolvimento de novas substâncias cosmecêuticas, a indústria de matérias-primas baseia-se em conhecidas tecnologias de transformação, síntese e processamento. As principais tecnologias estão descritas na Figura 8.2.

De todas as possíveis rotas de obtenção de matérias-primas, ativas ou não biologicamente, as principais e mais condizentes com os movimentos de mercado atuais são:

- Biotecnologia
- Tecnologia de partículas
- Sistemas de encapsulação.

■ Biotecnologia

Cientificamente, biotecnologia é qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos ou derivados, no intuito de fabricar ou modificar produtos e processos para utilização específica.

O termo biotecnologia foi primeiramente citado pelo húngaro Karl Ereky, em 1919. No entanto, relatos que marcam a história dessa tecnologia devem ser considerados. Da Revolução Neolítica (8000 a.C.) até o final do século 19, utilizaram-se fungos e bactérias para transformar alimentos, como, por exemplo, pão, cerveja, vinho, iogurte, queijo, vinagre, entre outros.

Em 1917, Chaim Weizmann utilizou a cultura pura de *Clostridium acetobutylicum* em um processo industrial de grande escala e manufaturou amido de milho por meio da produção de acetona pelo microrganismo. Já em 1980, a Suprema Corte norte-americana patenteou a criação de um microrganismo genicamente modificado, marcando, assim, o envolvimento da genética na área biotecnológica.

Hoje, a obtenção de ativos cosmecêuticos torna-se quase impossível sem a utilização da biotecnologia, mesmo que, em alguma parte do processo, seja fonte ou ferramenta para a investigação da eficácia e da segurança. Na área cosmecêutica, a biotecnologia aplica-se, especialmente, aos seguintes tópicos:

- Novos ativos e outros ingredientes
- Ferramentas biotecnológicas como cosmecêuticos (p. ex., miRNA)
- Procedimentos avançados (p. ex., plasma rico em plaquetas)
- Encapsulação e sistemas de liberação (*delivery systems*)
- Processos produtivos
- Mecanismo de ação e comprovação da eficácia de ativos
- Alternativa aos testes em animais.

Obtenção de extratos vegetais

No que tange a novos ativos ou aditivos cosmecêuticos, a biotecnologia desenvolveu-se de forma exponencial na criação de extratos vegetais fitoquímicos altamente concentrados. Para tanto, utilizaram, por exemplo, de métodos extrativos clássicos até aqueles mais atuais, que se caracterizam pela precisão extrativa, pela especificidade e por serem ecologicamente corretos. Os principais métodos na obtenção de extratos vegetais estão descritos na Figura 8.3.

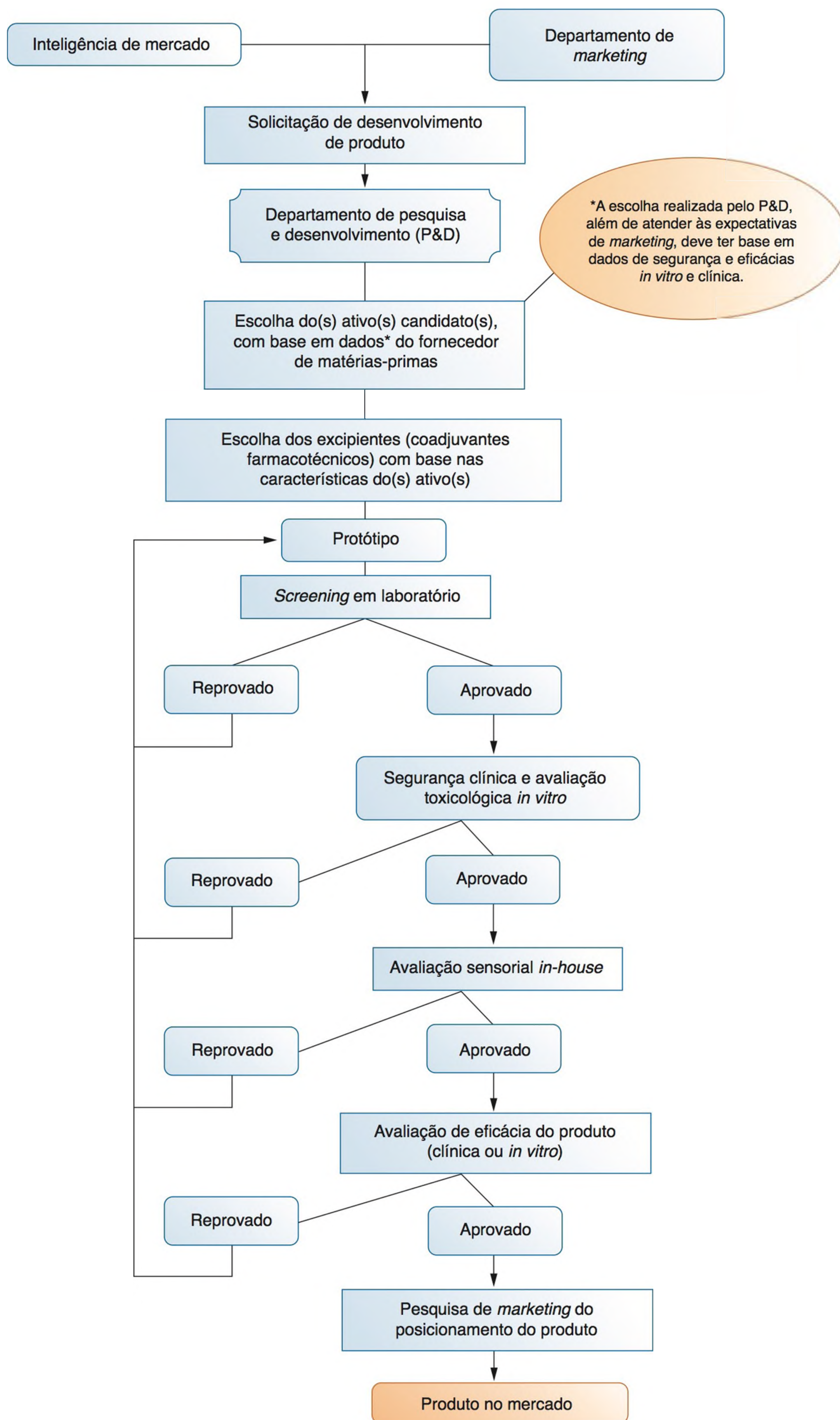


Figura 8.1 Etapas para o desenvolvimento estratégico de cosmeceúticos.

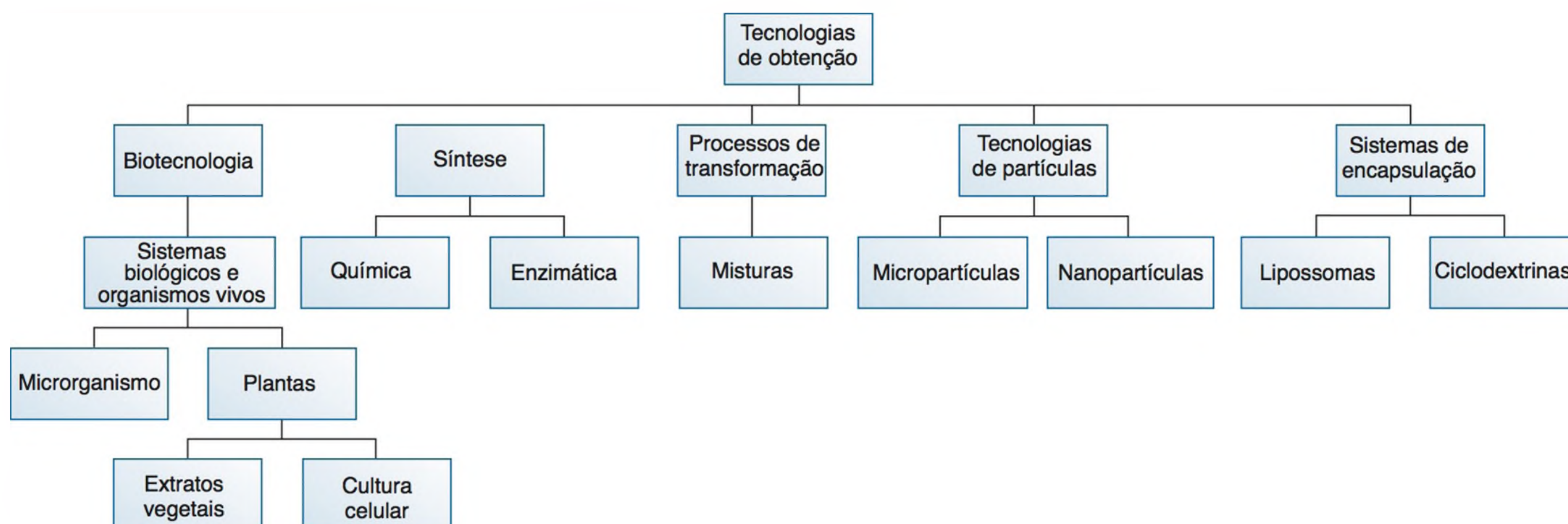


Figura 8.2 Principais tecnologias empregadas no desenvolvimento de novas matérias-primas cosmecêuticas.

Dos métodos extrativos expostos na Figura 8.3, cabe ampliar a discussão sobre o mais atual e promissor: a extração em fluido supercrítico (SFE).

Os fluidos, quando próximos de pontos críticos, apresentam densidades semelhantes aos líquidos e compressibilidades comparáveis aos gases. As propriedades são particularmente sensíveis à temperatura e à pressão, o que flexibiliza modificações da solubilização dos compostos por meio de pequenas variações nas condições termodinâmicas do processo. Na extração supercrítica, o material com os constituintes de interesse é alimentado ao extrator, no qual uma corrente de solvente supercrítico flui a uma determinada pressão, temperatura e vazão, extraíndo, assim, alguns componentes, dependendo da solubilidade (Figura 8.4).

A extração e o fracionamento de produtos com fluidos supercríticos podem ser realizados em dois modos de operação: extração seletiva ou separação seletiva. O primeiro envolve a capacidade de solvatação do fluido na extração por meio da manipulação das condições termodinâmicas de temperatura e pressão ou da modificação da natureza química do solvente com a adição de um cossolvente. No segundo, uma separação seletiva é obtida por meio da depressurização, do

aquecimento ou do resfriamento graduais do extrato, permitindo, com isso, o fracionamento controlado dos produtos extraíveis. A separação seletiva também pode ser obtida pelo acoplamento do processo de extração a outro processo de separação, como, por exemplo, a adsorção. Após a extração, um ou mais componentes dissolvidos precipitam no vaso separador com a descompressão do sistema. O poder de solubilização do solvente apolar, como o CO_2 (solvente mais comum), pode ser modificado com a adição de pequenas quantidades de substâncias polares chamadas modificadores ou cossolventes.

A extração com fluidos supercríticos apresenta vantagens diante dos processos convencionais para a obtenção de princípios ativos a partir da matriz vegetal. Esses processos, na grande maioria, têm base na extração com solventes químicos e apresentam inconvenientes, como altas temperaturas de operação, possibilidade de degradação térmica dos ativos, presença de resíduos tóxicos no produto final e possibilidade de contaminação humana e ambiental devido à utilização de solventes orgânicos de manipulação perigosa.

Diante dessas vantagens, as indústrias químicas, alimentícias, farmacêuticas e cosmecêuticas demonstram interesse na

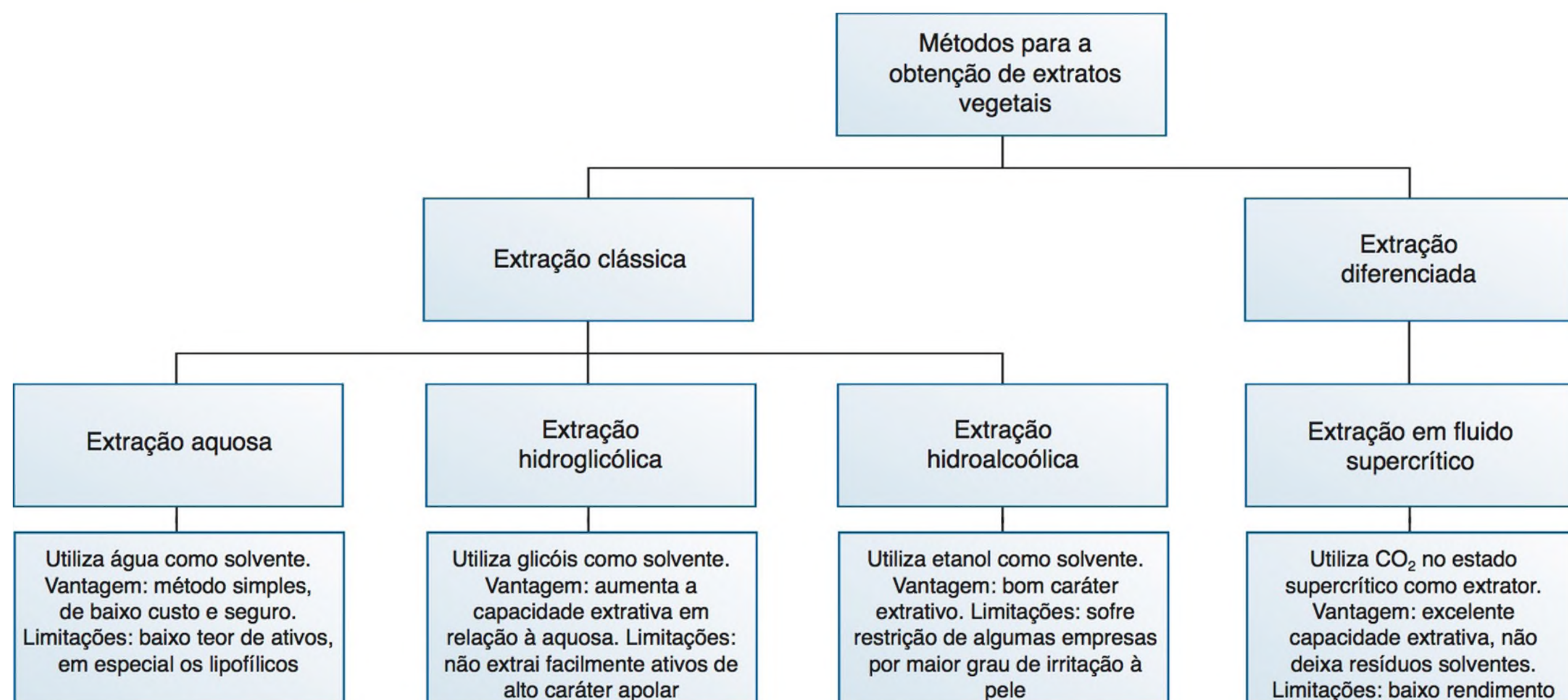


Figura 8.3 Principais métodos utilizados para a obtenção de extratos vegetais na indústria de matérias-primas.

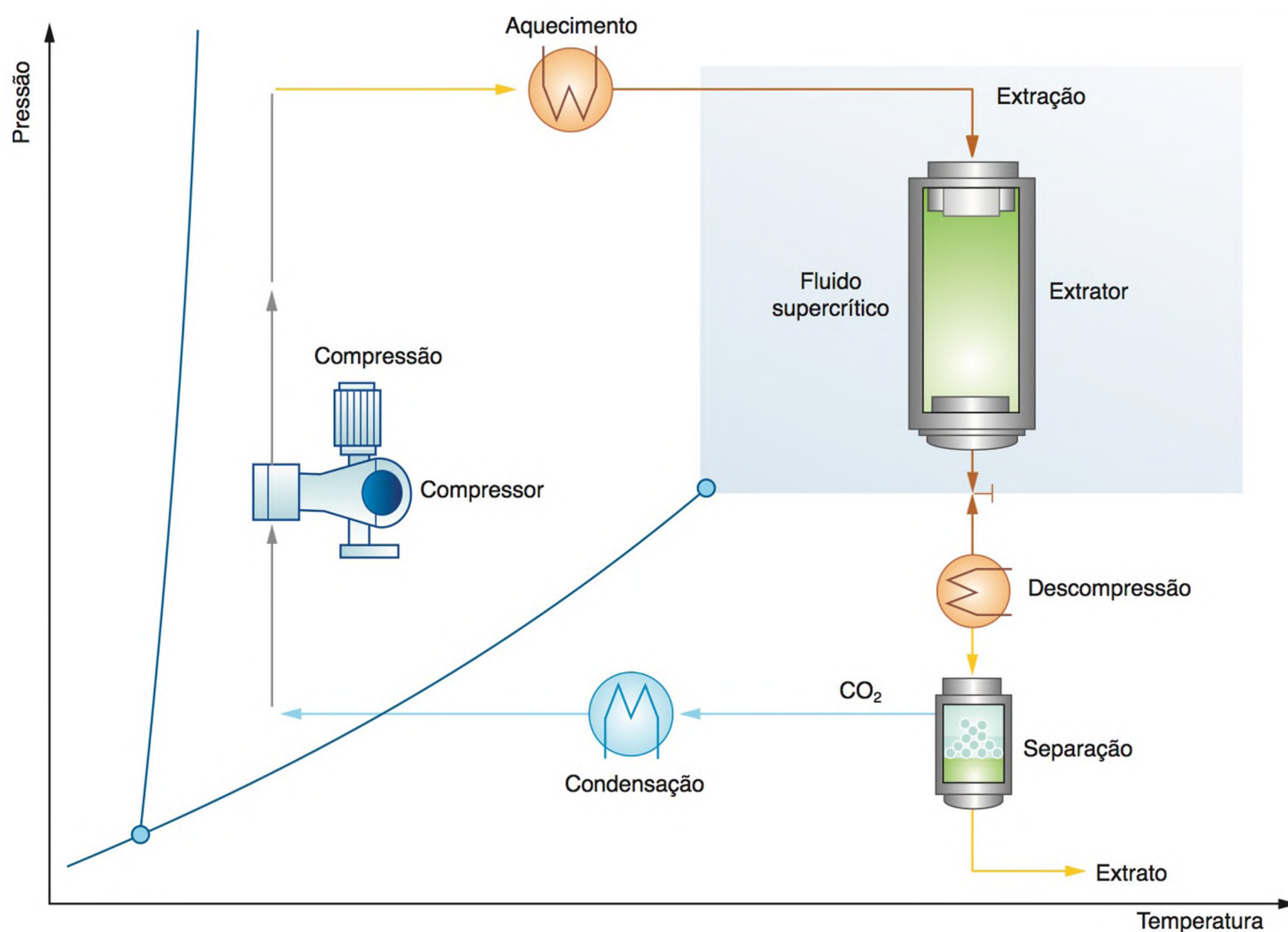


Figura 8.4 Diagrama da obtenção do extrato supercrítico. Com o aumento da temperatura e da pressão, o gás (CO₂) atinge o ponto supercrítico, caracterizado pelo estado entre gasoso e líquido, ou seja, fluido com alta capacidade de permear membranas celulares da espécie vegetal de interesse, culminando na obtenção do extrato altamente concentrado.

utilização dessa nova tecnologia em processos que priorizam a qualidade máxima dos produtos obtidos.

A extração supercrítica de produtos naturais ocorre, industrialmente, em todo o mundo, em especial no que diz respeito à extração de cafeína de grãos de café. Também se utiliza a técnica na descafeinização do chá; na extração, no fracionamento e no refinamento de gorduras e de óleos; na dealcoolização de bebidas; na extração de aromas; entre outros.

Pesquisas demonstram a importância dessa metodologia na extração de constituintes químicos vegetais, sendo comum e inquestionável a referência da qualidade desse procedimento quando comparado à extração com solventes orgânicos convencionais. O recente estudo de Stashenko *et al.* (2004) cotejou o isolamento de constituintes químicos vegetais por meio de quatro diferentes técnicas de extração, inclusive por CO₂ supercrítico, e apontou que, para alguns compostos, essa metodologia é mais eficaz em termos de rendimento final do produto.

Além dessas investigações, del Valle *et al.* (2004) mostraram que a extração com CO₂ supercrítico, quando comparada àquela com solventes orgânicos, foi mais eficaz na obtenção de compostos puros com atividade antioxidante. No estudo comparativo entre várias técnicas de isolamento a partir de sólidos ambientais, Hawthorne *et al.* (2000) apresentaram conclusões similares. Segundo esses autores, a qualidade difere de acordo com o procedimento empregado, e a extração por CO₂ supercrítico tem os melhores índices de qualidade, a menor quantidade de artefatos e a maior seletividade para a separação de algumas classes de compostos.

Estudos sobre essa técnica na extração de constituintes de espécies vegetais de grande valor econômico para a indústria cosmeceutica demonstraram a adequação na obtenção de compostos de interesse e a qualidade desejada na elaboração de produtos cosmeceuticos e de medicamentos.

O uso dessa metodologia para a extração em grande escala também é alvo de pesquisas. A técnica é excelente para a obtenção de frações enriquecidas com constituintes químicos vegetais e pode adaptar-se, com facilidade, da escala laboratorial para um projeto piloto.

Por fim, propôs-se a extração por dióxido de carbono supercrítico como um método não contaminante, em substituição aos procedimentos que utilizam solventes orgânicos. Com essas substâncias, obtêm-se compostos vegetais de baixa qualidade, sendo necessários inúmeros processos de refinamento e purificação até o produto final estar completamente isento de contaminantes químicos, efetivamente purificados e com significativos teores de ativos.

A utilização dessa técnica é essencial para o desenvolvimento de produtos voltados para os consumidores de pele sensível, pois elimina a presença de solventes no produto final e obtém os ativos em maiores concentrações e com melhor qualidade. Dessa maneira, diminuem-se a dose nos produtos e, por conseguinte, a reatividade causada pelos cosmeceuticos.

■ Encapsulação e sistemas de delivery

Além de conferir sensibilidade por meio dos receptores para tato, dor e pressão, a pele é responsável por desempenhar

diversas funções vitais (p. ex., prevenção à perda de água, proteção diante de agressões físicas, químicas e microbiológicas do meio externo e ação termorreguladora). A epiderme, um epitélio estratificado, escamoso e queratinizado, é a camada mais externa, sendo muito importante do ponto de vista cosmeceutico, em razão de conferir textura e umidade à pele.

A parte desse órgão que permanece em contato com o meio externo é denominada *estrato córneo*, geralmente associado a uma “parede de tijolos”, na qual os corneócitos totalmente diferenciados são os “tijolos” e estão envoltos pelo “cimento” criado pelos lipídios intercelulares. O estrato córneo tem de 15 a 20 nm de espessura e conteúdo aquoso mantido por filme hidrolipídico, com a função de construir uma barreira de proteção e evitar a penetração de substâncias danosas ao organismo. Assim, protege-se a pele do ressecamento e mantém-se a flexibilidade. No entanto, o estrato córneo não é indestrutível, e a permeabilidade relativa controla a passagem de substâncias através da pele.

Para que um ativo cosmeceutico exerça o efeito na pele, é necessário que a molécula ultrapasse a barreira do estrato córneo e atinja o local de ação. É importante que os ativos cosméticos penetrem até as camadas mais profundas da pele, principalmente da epiderme e, algumas vezes, da derme e da hipoderme (anticelulíticos), para exercer a ação. Não devem, porém, ser absorvidos pelo organismo, de modo a evitar um efeito sistêmico indesejado.

Existem duas formas disponíveis para a penetração de substâncias na pele: a transepidérmica e os anexos cutâneos. A via transepidérmica ocorre por meio de duas rotas: intracelular e intercelular. Na intracelular, as moléculas passam através dos corneócitos, do envelope de lipídios e dos apêndices cutâneos e percorrem caminhos hidrofílicos e lipofílicos, o que dificulta a penetração das substâncias. Enquanto na intercelular, as moléculas transpõem a pele e os corneócitos, seguindo um caminho mais longo e difícil.

Os anexos cutâneos compreendem unhas, folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas, o que representa uma pequena fração da superfície da pele, aproximadamente 0,1% da área total. Assim, essas estruturas não se configuram, na maioria das vezes, como uma via significativa de penetração para a maior parte dos ativos. Entretanto, são interessantes para as grandes moléculas polares que não conseguem transpor a pele por meio da via transepidérmica. Uma aplicação dessa via seria seu uso na liberação de ativos no couro cabeludo, como, por exemplo, estimuladores do crescimento capilar.

A penetração de ativos na pele, todavia, pode ser influenciada por diversos fatores, tais como:

- **Região anatômica:** a espessura do estrato córneo varia consideravelmente, dependendo da região anatômica, como, por exemplo, genitálias, axilas, face, couro cabeludo e região pós-auricular. Nessas áreas, o estrato córneo é mais fino e, portanto, altamente permeável e suscetível à liberação transepidérmica de ativos, podendo ocasionar intoxicação sistêmica
- **Condições da pele e doenças:** doenças que alteram a composição dos lipídios e das proteínas do estrato córneo, bem como a diferenciação anormal da epiderme, provocam mudanças na função de barreira da pele. Desse modo, devem utilizar-se produtos tópicos apenas em condições de pele íntegra e livre de patologias dermatológicas
- **Idade:** o envelhecimento cutâneo torna a pele mais frágil e sensível, sendo necessário um período mais longo para

a recuperação de traumas. Assim, a penetração de ativos pode ser relativamente maior em pessoas idosas. Do mesmo modo, neonatos também estão sujeitos a problemas de intoxicação sistêmica, devido ao pouco desenvolvimento das barreiras cutâneas

- **Metabolismo cutâneo:** o metabolismo pré-sistêmico encontrado na pele pode modificar a disponibilidade de ativos. A epiderme viável é um tecido bioquimicamente ativo com capacidade metabólica. De fato, identificaram-se diversas enzimas na pele, incluindo o sistema citocromo P-450. Entretanto, a capacidade de a epiderme viável metabolizar um ativo após a liberação é limitada. Além disso, com exceção de alguns ativos altamente sensíveis, o papel da biodegradação é provavelmente mínimo
- **Descamação:** a epiderme sofre renovação completa a cada três semanas, o que corresponde à descamação de uma camada do estrato córneo por dia. O processo de descamação anormal pode aparecer em algumas condições cutâneas, como, por exemplo, psoríase e dermatite atópica, aumentando ou diminuindo a penetração de substâncias na pele
- **Irritação cutânea e sensibilização:** um fenômeno fisiológico da função de barreira da pele diz respeito ao fato de um trauma da membrana ser quase sempre seguido por uma resposta inflamatória. Se o ativo for irritante, esse efeito pode ser exacerbado no local inflamado. A sensibilização é outro grande problema, que, muitas vezes, se identifica somente após testes em larga faixa da população
- **Fatores inerentes ao ativo e à formulação:** a penetração cutânea ainda depende de dois fatores essenciais referentes ao ativo e à formulação, a saber:
 - Em relação ao ativo, devem considerar-se as características de hidrofiliicidade, tamanho e carga elétrica da molécula, grau de ionização, coeficiente de partição óleo-água e degradação enzimática
 - Quanto à formulação, as características importantes são: solubilidade e concentração do ativo, composição óleo-água, pH, tamanho da partícula e presença de promotores de absorção.

Por todos esses motivos, é de crescente importância que a indústria dermocosmeceutica desenvolva estudos sobre a penetração cutânea, cujas finalidades são avaliar a liberação de ativos na pele durante o desenvolvimento dos produtos; comparar os produtos de diferentes fabricantes; e controlar a qualidade lote a lote, em casos mais críticos.

Além disso, as pesquisas objetivam estimar a absorção e a penetração de substâncias na pele, seja um ativo cosmeceutico de aplicação tópica ou não. Testes dessa natureza fazem parte de estudos que avaliam os riscos dermatotóxicológicos das substâncias, fornecendo subsídios para aprimorar a eficácia do produto.

Muitas vezes, formulações de alto prestígio contêm elevadas concentrações de ativos de última geração e eficácia comprovada, mas apresentam baixa permeação cutânea. Isso se deve, em parte, à baixa permeabilidade dos ativos, que nem sempre observam os critérios descritos anteriormente, para que possam atingir camadas mais profundas da pele.

Portanto, o avanço tecnológico de novas formas cosmeceuticas é a estratégia mais promissora para aumentar e controlar a penetração dos ativos na pele. As principais estratégias utilizadas pela indústria consistem, basicamente, na obtenção de microemulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas.

Essas tecnologias são investigadas como opções diante de sistemas mais clássicos, tais como as macroemulsões e os promotores químicos de absorção cutânea, os quais são, na grande maioria, agentes que podem ocasionar irritações.

Nesse sentido, a escolha criteriosa de matérias-primas para a encapsulação de ativos cosméticos, em especial na forma de lipossomas, é uma alternativa empregada a fim de modificar as propriedades físico-químicas da substância encapsulada e oferecer meios de facilitar a penetração na pele e de aumentar a eficácia do ativo.

Lipossomas

Os lipossomas foram descobertos pelo cientista inglês Alec Bangham em 1960. No entanto, somente vinte anos mais tarde, as pesquisas sobre essa estrutura foram intensificadas e atualmente alcançaram presença constante na indústria cosmética e farmacêutica.

Hoje, é comum falar de lipossomas, em especial no que diz respeito à utilização em produtos cosméticos, como na composição de cremes hidratantes, antienvhecimento, clareadores e produtos anticelulíticos, os quais exigem bom desempenho de permeação cutânea.

Na área da cosmética, utilizam-se os lipossomas para aumentar a penetração de substâncias ativas nas células e para viabilizar a liberação controlada de princípios ativos. Também são empregados na prevenção da queda de cabelos, na promoção do crescimento capilar, na desaceleração do processo de envelhecimento da pele, no clareamento da hiperpigmentação cutânea, na prevenção e no tratamento da lipodistrofia ginoide. Além disso, apresentam elevada capacidade de hidratação e de nutrição da pele, bem como servem de veículo a outras substâncias ativas.

Além da aplicação mais generalizada em produtos cosméticos, nas últimas três décadas, investigou-se a possibilidade de utilizar os lipossomas para a vetorização de fármacos com elevado grau de toxicidade, como, por exemplo, os medicamentos empregados na oncologia e alguns antibióticos. Nesse caso, os lipossomas contam com a grande vantagem de veicular o princípio ativo diretamente ao local a ser tratado e promover a liberação controlada e localizada do fármaco. Assim, torna-se possível administrar doses superiores de medicamento, evitando os efeitos secundários observados nas terapêuticas convencionais.

Os lipossomas, também chamados *vesículas lipídicas*, são estruturas esféricas, compostas de bicamadas de lipídios que delimitam um compartimento aquoso interno central. Essa estrutura permite a encapsulação de compostos de natureza hidrofílica, hidrofóbica e anfífilica, bem como a liberação controlada do conteúdo encapsulado por difusão, através da bicamada lipídica, ou por erosão da vesícula. Uma propriedade adicional dessas vesículas é a flexibilidade de variação das propriedades por meio de mudanças na composição, no tamanho e no método de preparação, modulando essa estrutura para aplicações específicas.

Nos últimos anos, desenvolveram-se vários tipos de lipossomas para aplicações específicas e diferentes rotas de administração. Entre os tipos existentes, os mais conhecidos são lipossomas convencionais, polimerizados, furtivos, bifásicos, imunolipossomas e lipossomas catiônicos.

Os *lipossomas convencionais* são compostos de fosfolípidios naturais ou sintéticos (zwitteriônicos ou carregados negativamente), com ou sem colesterol. Quando administrados por rotas parenterais, apresentam pequeno tempo de circu-

lação na corrente sanguínea, pois se acumulam rapidamente nas células do sistema fagocítico mononuclear ou sistema reticuloendotelial (SRE). Por isso, as aplicações terapêuticas mais indicadas para esse lipossomas são aquelas cujos alvos sejam os macrófagos e os órgãos do sistema imunológico.

Os *lipossomas polimerizados* são, geralmente, compostos de lipídios anfífilicos que apresentam insaturações, as quais constituem os grupos polimerizáveis. A polimerização aumenta a resistência da bicamada lipídica e a estabilidade *in vivo*, até mesmo para a administração por via oral. As vesículas furtivas mantêm-se por maiores períodos de tempo na corrente sanguínea, devido à ligação covalente de grandes moléculas hidrofílicas na superfície externa. Isso impede a identificação dos lipossomas pelo SRE, por meio da criação da barreira estérica altamente hidratada. Em geral, a molécula mais utilizada com essa finalidade é o polímero polietilenoglicol (PEG).

O tipo *bifásico*, cujo compartimento central é ocupado por uma emulsão, é adequado para a liberação dérmica e mucosal de agentes terapêuticos, como, por exemplo, proteínas e DNA. A característica marcante desse lipossoma é a consistência pastosa.

Os *imunolipossomas* contam com anticorpos específicos ou fragmentos de anticorpos na superfície, visando ao direcionamento e ao aumento da especificidade da ligação. Utiliza-se tal sistema principalmente na liberação de fármacos para a terapia de câncer.

As *configurações lipossomais catiônicas*, carregadas positivamente, são empregadas como vetores para a veiculação de material genético. Além disso, são formadas por moléculas anfífilicas catiônicas simples ou pela combinação com lipídios zwitteriônicos.

Além dos lipossomas já citados, uma nova composição refere-se aos chamados *transfersomas*, *lipossomas elásticos* ou *ultradeformáveis*, constituídos por fosfolípidios e tensoativos. Esses últimos conferem elasticidade à membrana, o que facilita o carreamento dessas estruturas através da pele e, em alguns casos, a penetração em camadas mais profundas.

Toda a versatilidade e a segurança dos lipossomas fazem dessa tecnologia uma vantagem estratégica da indústria de cosméticos, uma vez que essa categoria de produtos proporciona alta eficácia, segurança e excelente aceitação por parte do consumidor, que vislumbra resultados em um curto período de tempo.

Nanotecnologia

O assunto será abordado no Capítulo 43 deste livro.

Bibliografia

- Akgün M, Akgün NA, Dinçer S. Phase behavior of essential oil components in supercritical carbon dioxide. *J of Supercrit Fluids*. 1999; 15:117-25.
- Bronaugh RL, Maibach HI. Percutaneous absorption. In: *Drugs-cosmetics-mechanism methodology*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
- Burbach GJ, Ansel JC, Armstrong CA. Cytokine in the skin. In: Freinkel RK, Woodley DT (eds.). *The biology of the skin*. New York: The Pathernon Publishing Group; 2001, 299-331.
- Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Cienc Cult*. 2003; 55(3):37-9.
- Carrilho E, Tavares MCH, Lanças FM. Fluidos supercríticos em química analítica. *Cromatografia com fluido supercrítico: conceitos termodinâmicos*. *Quim Nova*. 2001; 24(4):509-15.
- Catchpole OJ, Grey JB. Extraction of seed oils using supercritical CO₂ and subcritical propane. In: *Proceedings of the 2nd international meeting on high pressure chemical engineering*. Hamburg; 2001.

- Del Valle JM, Godoy C, Assencio M, Aguilera JM. Recovery of antioxidants from boldo (*Peumus boldus* M.) by conventional and supercritical CO₂ extraction. *Food Res Intern.* 2004; 37:695-702.
- Del Valle JM, Rivera O, Mattea M *et al.* Supercritical CO₂ processing of pretreated rosehip seeds: effect of process scale on oil extraction kinetics. *Journal of Supercritical Fluids.* 2004; 31:159-74.
- Della Porta G, Reverchon E. Supercritical fluids extraction and fractionation of pyrethrins from pyrethrum. In: Bertucco A (ed.). *Fourth international symposium on high pressure process technology and chemical engineering.* Venice; 2002, 223.
- Di Stasi LC, Hiruma-Lima CA. *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica.* São Paulo: Editora UNESP; 2002, 300.
- Dweck AC. The definition of a cosmeceutical. In: *Advanced technology conference proceedings.* Illinois: Allured Publishing; 1996, 21-3.
- Hawthorne SB, Grabanski CB, Martin E, Miller DJ. Comparisons of soxhlet extraction, pressurized liquid extraction, supercritical fluid extraction and subcritical water extraction for environment solids: recovery, selectivity and effects on sample matrix. *J Chromat.* 2000; 892:421-33.
- Hayward JA. Biotechnology transfer. *Cosm Toil.* 1995; 110(5): 51-7.
- Kligman AM. Hydration injury to human skin. In: Van der Valk PGM, Maibach HI (eds.). *The irritant contact dermatitis syndrome.* Boca Raton: CRC Press; 1996, 187-94.
- Kligman AM. Why cosmeceuticals? *Cosm Toil.* 108(8):37, 993.
- Lasic D. *Liposomes: from physics to applications.* Amsterdam: Elsevier; 1993.
- Lasic D. Novel applications of liposomes. Trends in biotechnology. *Elsevier Trends Journal.* 1998; 307-21.
- Lasic D, Papahadjopoulos D. *Medical application of liposomes.* Amsterdam: Elsevier; 1998.
- Mendes RL, Nobre BP, Cardoso MT *et al.* Supercritical carbon dioxide extraction of compounds with pharmaceutical importance from microalgae. *Inorg Chim Acta.* 2003; 356:328-34.
- Mohapatra SS, Sahoo B, Kumar A *et al.* A method of transdermal drug delivery using hyaluronic acid nanoparticles. US Patent 2007/0036728 A1, 2007.
- Rawlings AV *et al.* Stratum corneum moisturization at molecular level. *J Invest Dermatol.* 1994; 103:731-40.
- Rogiers V. Efficacy claims of cosmetics in Europe must be scientifically substantiated from 1997 on. *Skin Res Technol.* 1995; 1(44).
- Steinberg D. Cosmeceuticals: an american perspective. In: *Advanced technology conference proceedings.* Illinois: Allured Publishing; 1996, 26-9.
- Santana MHA, Martins F, Alves GP. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. *Revista Fármacos e Medicamentos,* 2010.
- Takamatsu T. How can we define cosmeceuticals? In: *Advanced technology conference proceedings.* Illinois: Allured Publishing; 1996, 30-6.
- Umbach W. Cosmeceuticals – the future of cosmetics? *Cosm Toil.* 1995; 110(11):33-40.
- Vermier BJ, Gilchrist BA. Cosmeceuticals. A proposal for rational definition, evaluation and regulation. *Arch Dermatol.* 1996; 132:337.
- Wittern KP. Cosmeceuticals from an Europe perspective. In: *Advanced technology conference proceedings.* Illinois: Allured Publishing; 1996, 24-5.
- Valderrama JO, Perrut M, Majewski W. Extraction of astaxanthine and phycocyanine from microalgae with supercritical carbon dioxide. *J Chem Eng Data.* 2003; 48:827-30.
- Vasapollo G, Longo L, Restio L, Ciurlia L. Innovative supercritical CO₂ extraction of Lycopene from tomato in the presence of vegetable oil and cosolvent. *J of Supercrit Fluids.* 2004; 29:87-96.

9

Bases Físicas e Químicas dos Cosmecêuticos

Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos

Mirela Donato Gianeti

Érika Maria Berardo Gonçalves Bontempo

- Introdução, 68
- Visão físico-química no processo de desenvolvimento de produtos cosmecêuticos, 68
- Determinação dos parâmetros físicos e avaliação da estabilidade física de formulações cosméticas e cosmecêuticas, 70
- Aspectos químicos e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas e cosmecêuticas, 72
- Conclusão, 75
- Bibliografia, 75

► Introdução

A cosmetologia, ciência que estuda os cosméticos, é multidisciplinar, uma vez que engloba conceitos de física, química, físico-química, fisiologia, histologia, bioquímica, dermatologia, entre outros.

Produtos para os cuidados pessoais precisam também seguir alguns critérios a fim de que sejam eficazes, capazes de satisfazer o consumidor naquilo para o qual foram propostos; além disso, devem ter os atributos estéticos e sensoriais necessários para induzir o consumidor a utilizá-los. Nesse sentido, a eficácia e as características sensoriais do produto dependerão de sua composição química e de suas propriedades físico-químicas.

A dermatologia – especialidade médica que se ocupa do diagnóstico e do tratamento clínico-cirúrgico de doenças que acometem a pele e anexos – avalia o uso de medicamentos de uso tópico, como o ácido retinoico, utilizado como medicamento, mas de uso proibido em cosméticos.

Com a preocupação cada vez maior quanto à prevenção dos danos causados pelo fotoenvelhecimento, à manutenção da jovialidade da pele e ao tratamento da pele envelhecida ou de alterações cutâneas de caráter inestético, nascem os cosmecêuticos, uma categoria de produtos intermediária entre cosméticos e dermatológicos.

As formulações cosméticas são complexas e utilizam muitas matérias-primas, incluindo as substâncias ativas para os diferentes fins. Nesse caso, os conceitos de física e química devem ser destacados e muito bem avaliados para que se garantam os benefícios propostos por tais formulações.

Esses mesmos conceitos de física e química se aplicam aos cosmecêuticos, os quais são produtos que podem apresentar uma composição mais completa que os cosméticos, pois, além de matérias-primas empregadas com frequência em formulações cosméticas, são adicionadas diferentes substâncias ativas, em diferentes condições de uso, isoladamente ou em associação, visando à obtenção de benefícios específicos para a pele.

Além disso, com a mudança nos hábitos e a busca por uma melhor qualidade de vida por parte da população, os formuladores devem considerar e avaliar com muito critério a textura e o sensorial dos produtos de uso tópico, fatores que são bastante afetados pelas características físicas da formulação.

Neste capítulo, serão estudados os aspectos físicos e químicos importantes no desenvolvimento dos cosmecêuticos, para que se assegurem sua estabilidade, eficácia e segurança.

Aspectos químicos são muito importantes, pois vão assegurar a eficácia da formulação por todo o seu tempo de prateleira, definir as condições de embalagem e armazenamento, bem como a segurança de uso dos produtos, uma vez que interações químicas entre os componentes da formulação podem causar instabilidade e, até mesmo, levar à formação de subprodutos tóxicos e irritantes à pele.

Os aspectos físicos das formulações – tais como viscosidade, consistência e propriedades de fluxo – são de extrema importância, uma vez que influenciam no processo de produção dos cosméticos e cosmecêuticos. Esses aspectos também influenciam diretamente a aceitação do produto pelos pacientes e/ou consumidores, uma vez que, embora os resultados esperados com a aplicação possam demorar a ser notados, a espalhabilidade e a textura da formulação são percebidas de imediato.

► Visão físico-química no processo de desenvolvimento de produtos cosmecêuticos

O sucesso no desenvolvimento de um novo produto cosmético ou cosmecêutico depende não só de se escolher, da maneira correta, as matérias-primas que o compõem, mas também do seu processamento por meio de operações industriais adequadas, as quais podem ser avaliadas, entre outros, por métodos físico-químicos.

O processo inicial a ser considerado, nesse caso, é a agitação, um dos mais utilizados na produção e no desenvolvimento de um produto cosmético quando há necessidade de se incorporar um ou mais componentes para a emulsificação e homogeneização da formulação. Os produtos resultantes dos processos de mistura compreendem soluções, emulsões, dispersões, suspensões, pastas ou pós-sólidos.

Os processos de mistura/agitação são regidos por princípios físico-químicos e termodinâmicos que levam a uma transferência de energia mecânica (e, eventualmente, também térmica) e a diferenças de densidade e de concentração entre os demais componentes da formulação. A eficiência da mistura dependerá do número de ocorrências desses fenômenos, da temperatura do meio e do tempo de contato entre o veículo e as substâncias ativas.

Devem ser levadas em consideração, no processo de agitação, as características da mistura obtida, o que pode afetar também a qualidade de aplicação e espalhamento do produto final.

A moagem é outra operação muito importante no processamento dos cosméticos para transformar matérias-primas sólidas em partículas menores, diminuindo a formação de aglomerados ou agregados, o que prejudicaria a homogeneização e estabilidade do produto final. A moagem de pós ganha destaque no desenvolvimento de maquiagens que recebem grande quantidade de pigmentos nessa forma.

Nos laboratórios de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D), a agitação, em geral, é realizada de modo mecânico, bem como na produção industrial em reatores ou vasos agitadores. Assim, deve-se considerar a transposição da escala-piloto laboratorial para a escala industrial. O lote-piloto, processo representativo e reprodutivo de uma produção industrial, é essencial para a avaliação criteriosa das características do produto, bem como para a determinação dos pontos críticos da produção.

Em laboratório, são produzidas pequenas quantidades do produto destinado a estudos de estabilidade, segurança e avaliação da eficácia proposta. Em escala industrial, a quantidade produzida é muito maior, e o maquinário e o método aplicados devem ser muito bem avaliados para que as características físico-químicas do produto final sejam as mesmas obtidas na escala laboratorial.

Outro importante desafio a ser vencido na produção de cosméticos e cosmecêuticos é a seleção do maquinário apropriado para acondicionar o produto na embalagem, e também a obtenção da embalagem adequada, levando-se em consideração o *marketing*, o uso do produto e a interação das matérias-primas da formulação com os componentes da embalagem.

As embalagens representam, em média, de 15 a 30% do custo final de um cosmético. Portanto, a escolha de material apropriado e de um *design* de excelência passa a ser uma deci-

são não só de estratégia comercial e de *marketing*, mas também da engenharia de produção. Assim, a embalagem de produtos cosméticos e cosmecêuticos deve ser resistente ao produto (não pode sofrer ataque ou corrosão pelo mesmo), à passagem do tempo e a vários tipos de manipulação, bem como ao estresse a que é submetida ao longo do seu uso.

■ Formulação: uma visão físico-química

Os produtos cosméticos são compostos por vários ingredientes de diferentes propriedades físico-químicas. Por esse motivo, durante o desenvolvimento, deve-se atingir um equilíbrio meticuloso de todos os componentes em uma única entidade física, considerando as características físico-químicas específicas de cada um e da formulação final.

As formulações cosméticas e as cosmecêuticas são compostas, em especial, de duas partes principais: a estrutural (veículo) e a funcional (ativos que vão agregar uma função específica à formulação). Deve haver uma forte afinidade entre os componentes do veículo para proporcionar características físicas adequadas à formulação; além disso, esses componentes têm de ser selecionados com base na finalidade de uso e na embalagem do produto final.

A interação química entre as ceras, os óleos, os tensoativos e espessantes determina, por exemplo, as características viscoelásticas de uma emulsão. Se existe uma estrutura estável do veículo, então esse será um bom começo para combinar os ativos a fim de se atingir as propriedades desejadas do produto final.

Dessa maneira, deve-se avaliar, de modo cuidadoso, a combinação de matérias-primas utilizadas, levando-se em consideração as características físico-químicas de cada uma. Um parâmetro importante a ser avaliado é a carga de cada componente da formulação, pois os agentes emulsificantes podem apresentar caráter aniônico, catiônico ou não iônico e, desse modo, vão interagir de maneira diferente com cada ativo, o que pode causar instabilidade da formulação.

Nesse contexto, mais uma vez fica demonstrada a importância de se conhecer cada matéria-prima isoladamente, bem como a maneira como é possível ela interagir com os outros componentes da formulação, assegurando sua estabilidade durante todo o seu prazo de validade.

O pH é outro parâmetro muito importante a ser considerado no desenvolvimento de um cosmético ou cosmecêutico. Em muitos casos, o pH do produto acabado determina a escolha dos ingredientes estruturais. Isso significa que o pH de estabilidade ideal para a eficácia de um ativo vai determinar o pH final da formulação e, como consequência, será determinante na escolha dos ingredientes do veículo. Por exemplo, o pH ácido de um creme contendo ativos ácidos (p. ex., os α -hidroxiácidos) é incompatível com géis de carbômeros e emulsificantes aniônicos, utilizados como componentes do veículo. Espessantes e emulsionantes com pH de estabilidade ácido seriam as melhores escolhas nesse caso para se obter um sistema de emulsão estável.

Se não houver uma afinidade química entre os componentes estruturais e funcionais, o resultado final será uma formulação instável e ineficaz.

Em uma mistura, todos os ingredientes individuais perdem sua identidade própria para produzir uma nova forma física em função do equilíbrio das características físico-químicas de todos os ingredientes combinados. Por exemplo, um espessante na forma de carbômero é um pó; se disperso em água

em pH adequado, perderá sua própria identidade, produzindo uma solução aquosa viscosa. Portanto, em uma mistura, propriedades físico-químicas de interação dos componentes determinarão a aparência, a textura e outras características do produto final.

O principal sistema utilizado em cosméticos e em cosmecêuticos é a emulsão, sendo a base fundamental para a tecnologia de emulsões a interação entre os emulsionantes, água e óleo.

Emulsão é uma dispersão termodinamicamente instável de dois líquidos imiscíveis, em geral, de natureza polar e apolar, na qual um deles forma pequenas gotículas (fase dispersa) e o outro é o meio de dispersão dessas gotículas (fase contínua ou externa). Além disso, a emulsão deve apresentar certa estabilidade física durante o tempo, que pode ser maior ou menor, dependendo da composição, das características do processo de produção e das condições externas. Na prática, deve existir ainda um terceiro componente, chamado emulsificante, para a formação da emulsão.

Um emulsionante é uma molécula anfifílica de baixo ou alto peso molecular, que tende a migrar e absorver rápido a interface óleo/água, levando à formação de gotículas com um menor consumo de energia. Sendo assim, é fundamental na formação de emulsões, reduzindo a tensão interfacial.

No desenvolvimento de emulsões, um conceito importante para a seleção do emulsificante, ou uma melhor mistura de emulsionantes, é o equilíbrio hidrófilo lipófilo (EHL).

Os emulsionantes podem ter uma tendência maior ou menor para serem solubilizados no meio oleoso ou aquoso, dependendo da importância de seus grupos hidrófobos (cabeça polar e grupos etoxilados) e hidrofóbicos (hidrocarbonetos de cadeia longa, $C \geq 12$). Se o emulsificante tender a ser solúvel em água, será útil para a formação de emulsões óleo em água (O/A). Por outro lado, se sua característica dominante for apolar, sendo dissolvido de preferência em meio oleoso, será mais útil para a formação de emulsões água em óleo (A/O).

O valor do EHL se associa à estrutura química de cada emulsionante, independentemente de sua aplicação. Essa característica é um dos principais critérios adotados para a escolha dos tensoativos a serem utilizados na formação da emulsão. Já a temperatura de inversão de fases (PIT), na qual as propriedades hidrófilas e hidrofóbicas de um tensoativo se equilibram, é uma propriedade da emulsão, e não do emulsificante.

O EHL de emulsionantes determina o resultado da mistura de água – óleo – emulsionante em um diagrama ternário de fases. O diagrama de fases hipotético (Figura 9.1) está representado no ponto X (50% de água, 20% de óleo e 30% de emulsionante). As características físicas do “X” irão variar dependendo do EHL dos emulsionantes e da natureza da fase oleosa.

A maioria das emulsões está localizada em torno dessa área do diagrama de fases. Esse diagrama mostra que o aumento na concentração de emulsionantes não significa, necessariamente, que a estabilidade da emulsão se elevará. A determinação do EHL de emulsificantes pode não parecer uma regra importante no desenvolvimento de formulações tão complexas, mas a sua compreensão ajuda a selecionar melhor os emulsionantes.

Após a aplicação de cremes e loções, a maior parte da água presente na formulação evapora, deixando uma película superficial na pele, composta de partes não voláteis, enquanto que os emulsionantes utilizados determinam o grau de filme contínuo residual formado na superfície da pele.

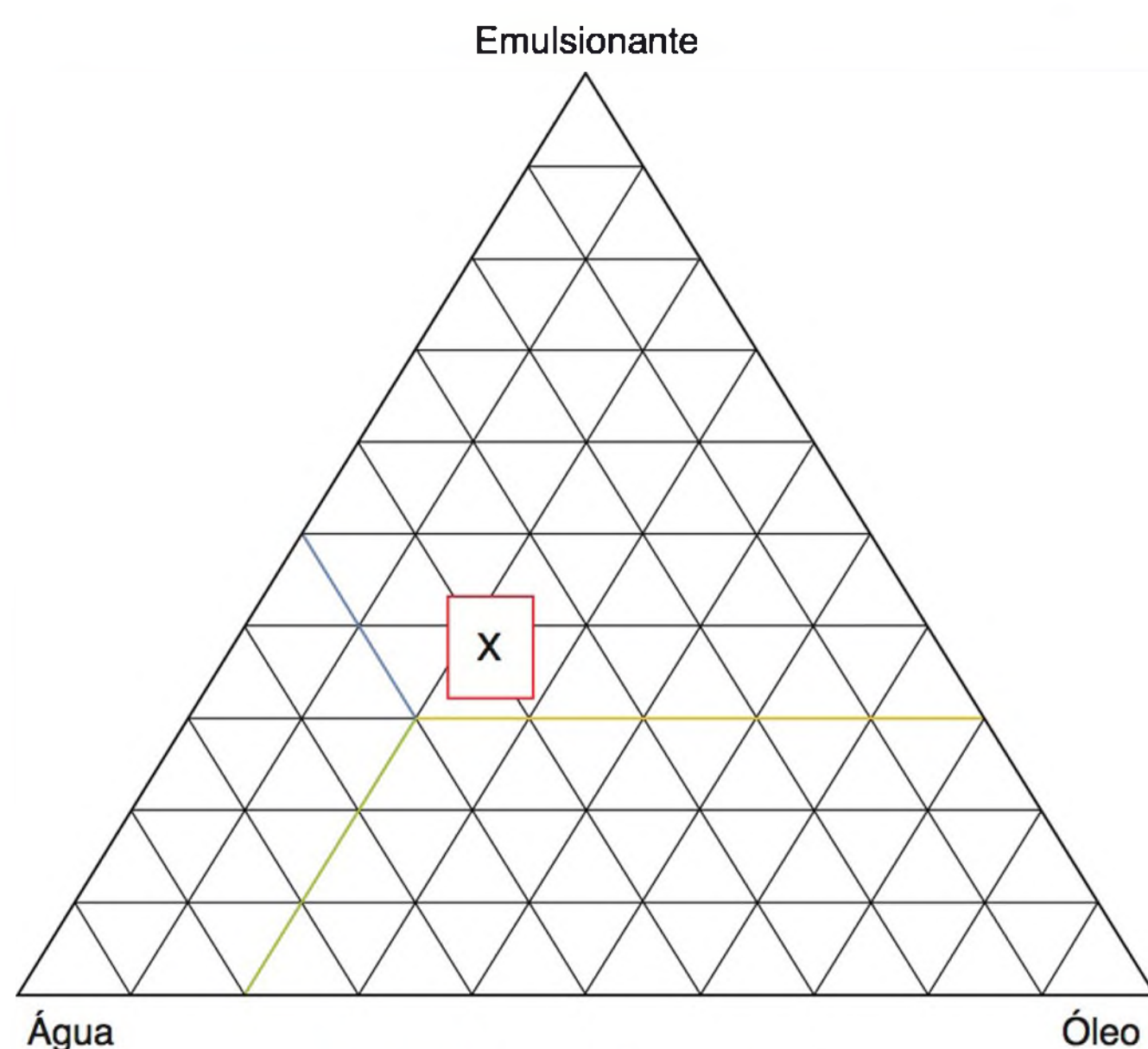


Figura 9.1 Diagrama ternário de fases.

No desenvolvimento do veículo, a combinação de tensoativos que formam uma grande área isotrópica na fase oleosa em um diagrama de fases também irá favorecer a formação de uma película de superfície mais contínua. A formação dessa película é muito importante para a eficácia de filtros solares, produtos de maquiagem, cremes hidratantes etc.

► Determinação dos parâmetros físicos e avaliação da estabilidade física de formulações cosméticas e cosmecêuticas

O termo reologia – que vem do grego *rheo* (fluxo) e *logos* (ciência) – foi sugerido por Bingham e Crawford para descrever as deformações de sólidos e a fluidez de líquidos.

As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Além de ensaios físico-químicos empregados com frequência, a determinação do comportamento reológico da formulação auxilia na avaliação da natureza físico-química do veículo, de forma a tornar possível detectar sinais precoces de instabilidade física, possibilitando o controle de qualidade dos constituintes das formulações de teste e dos produtos finais, bem como avaliar o desempenho do produto final durante a aplicação.

Desse modo, o estudo dos parâmetros reológicos é de fundamental importância e deve ser considerado tanto na etapa de desenvolvimento quanto no controle de qualidade das formulações cosméticas e cosmecêuticas, pois interfere no modo de utilização do produto, na adesão ao tratamento e, também, na aceitação do produto pelo consumidor (Tabela 9.1).

No estudo reológico, a amostra é exposta às forças oscilatórias. Isso significa que ela deve ser submetida a uma tensão de cisalhamento utilizando frequências variáveis, sendo possível analisar a viscosidade dinâmica (η) e os módulos de estocagem ou armazenamento (G') e de perda ou deformação (G''),

Tabela 9.1 Importância da reologia na área farmacêutica.

Avaliação e previsão da estabilidade
Compreensão da natureza físico-química do veículo
Controle de qualidade dos produtos
Avaliação da perspectiva da utilização pelo paciente/consumidor
Estudo da influência de alteração na formulação pelos métodos de produção e temperatura

os quais possibilitam inferir sobre a deformação e a recuperação de amostras após o cisalhamento (força), avaliando a viscoelasticidade da mesma. No reômetro, devem ser utilizados sensor (placa-placa, cone-placa ou copos com cilindros coaxiais) e tensão de cisalhamento adequados à amostra.

Na análise reológica, a aplicação da força rotacional (tensão de cisalhamento) ocorre progressivamente maior e, depois, progressivamente menor, em um determinado período de tempo, para a obtenção de duas curvas (ascendente e descendente, nessa devida ordem). Após a análise, obtém-se um gráfico relacionando os valores de gradiente de cisalhamento ($s/1$) aos de tensão de cisalhamento (D/cm^2), chamado reograma (Figura 9.2).

Os sólidos ideais deformam-se elasticamente, e a deformação é recuperada quando a tensão é retirada – chama-se esse comportamento de elástico. Os fluidos ideais, como muitos líquidos e gases, deformam-se de modo irreversível, provocando o fluxo (escoamento) – comportamento denominado viscoso. A vasta maioria dos líquidos apresenta comportamento reológico intermediário entre os líquidos e os sólidos, apresentando, em variadas extensões, ambos os comportamentos, elástico e viscoso, podendo ser chamados de “viscoelásticos”, como o caso das emulsões, loções e dos géis.

Os estudos reológicos permitem avaliar a deformação e a recuperação da formulação, depois da aplicação de uma força por um período de tempo. O comportamento da amostra após essa força é classificado como *newtoniano* e *não newtoniano*.

Os fluidos newtonianos são classificados por apresentarem viscosidade independente da força aplicada, ou seja, viscosidade constante (Figura 9.3). Em geral, esse tipo de fluido é menos encontrado em produtos cosméticos. Os fluidos não

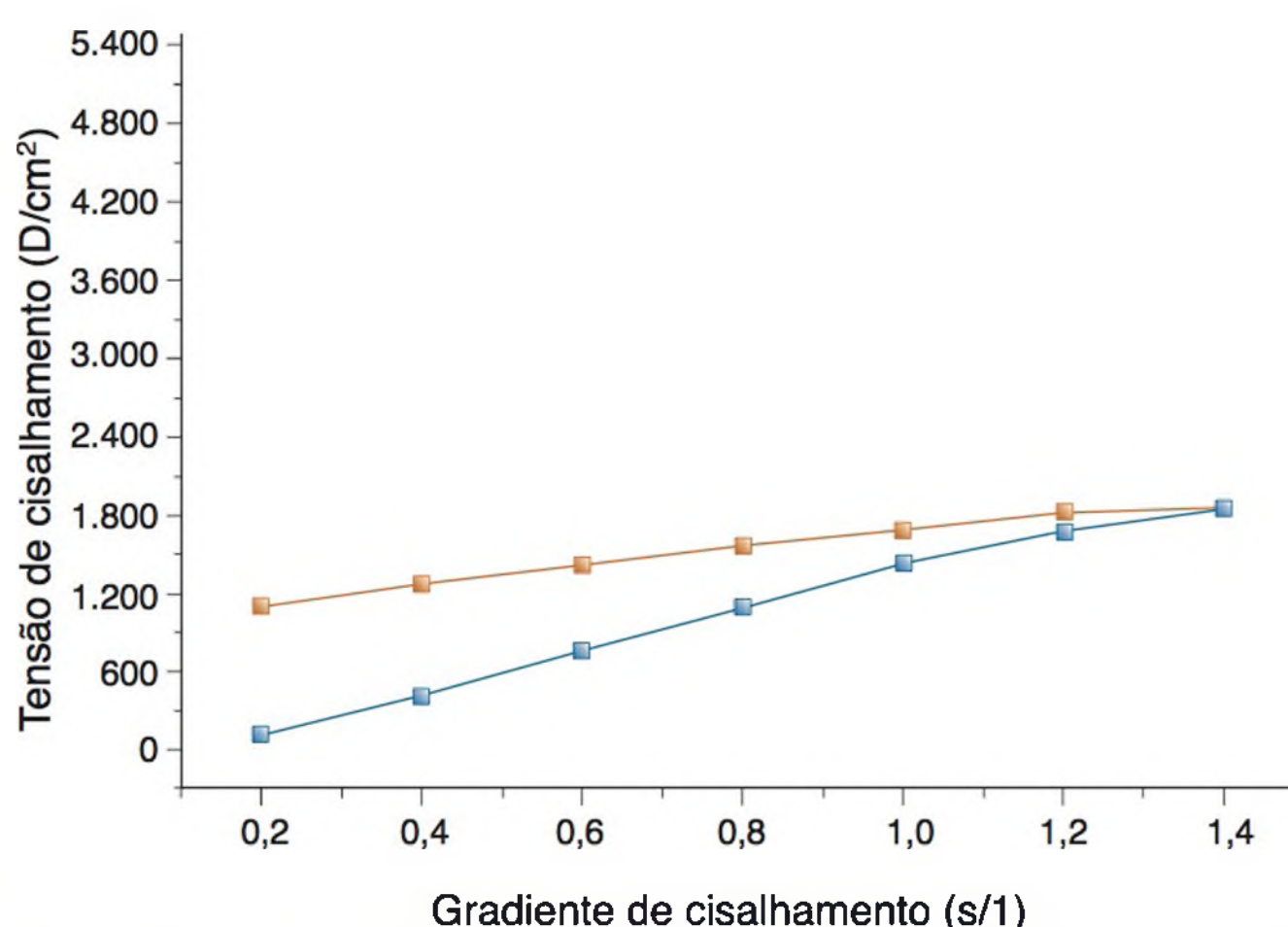


Figura 9.2 Reograma ilustrativo de uma formulação cosmética de caráter pseudo-plástico, tixotrópico.

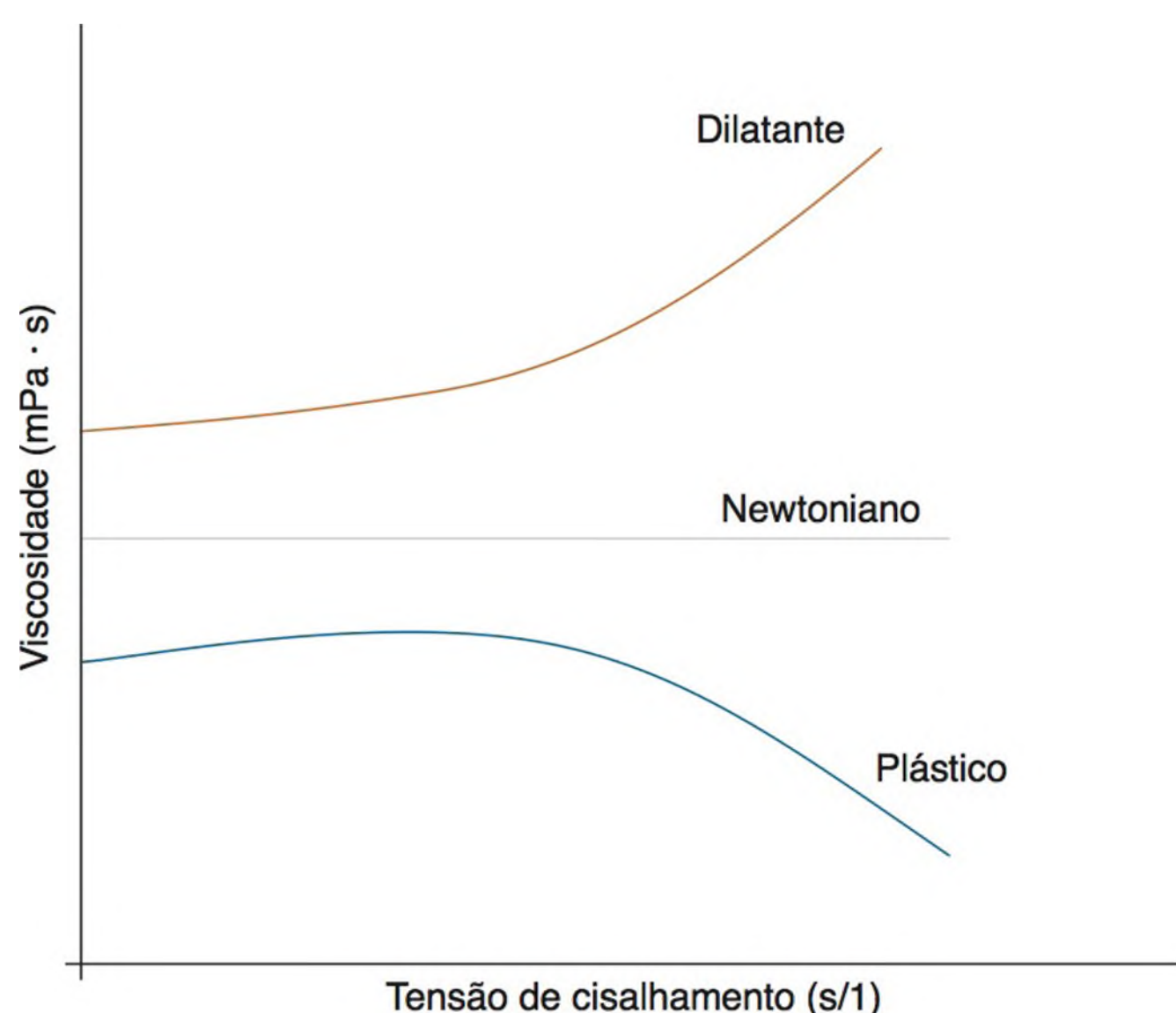


Figura 9.3 Gráfico representativo dos diferentes comportamentos de fluidos após a aplicação de uma força.

newtonianos já apresentam alterações na viscosidade após a aplicação de uma força, comportamento mais comum em formulações cosméticas.

Os fluidos não newtonianos apresentam ainda outra classificação, dependendo de seu comportamento após a aplicação de uma força, e podem ser definidos como pseudoplásticos, plásticos ou dilatantes em função da taxa de cisalhamento, e tixotrópicos ou reopexos, em função do tempo de cisalhamento, conforme apresentado na Tabela 9.2.

Se uma substância apresenta comportamento do fluxo dilatante (Figura 9.3), sua viscosidade de cisalhamento é, com o tempo, aumentada com a aplicação da tensão de cisalhamento. Como resultado, a taxa de cisalhamento cresce de maneira mais lenta que a tensão de cisalhamento. Isso se deve às interações entre partículas pouco solvatadas, bem como à imobilidade do meio de dispersão. Uma solução de amido cru em

água é exemplo de uma substância com propriedades de fluxo dilatante.

Uma substância é pseudoelástica se o aumento na tensão de cisalhamento provoca um aumento desproporcional da taxa de cisalhamento (Figura 9.3). Com a intensificação da força aplicada, a viscosidade diminui. No entanto, em baixas taxas de cisalhamento, a viscosidade de cisalhamento de uma substância pseudoplástica é idealmente constante – ou seja, independe do gradiente de velocidade. A diminuição posterior da viscosidade pode ser explicada por alterações estruturais.

Para as formulações cosméticas e cosmecêuticas, o fluxo pseudoplástico é o mais comum. Esses materiais têm sua viscosidade aparente diminuída de maneira gradual, na medida em que aumenta a tensão de cisalhamento, e, portanto, sua viscosidade não pode ser expressa por um único valor. A viscosidade aparente pode ser obtida pela tangente em cada ponto da curva, obtida a partir de valores crescentes da tensão de cisalhamento. Viscosidade é uma expressão de resistência do fluido ao fluxo: quanto maior a viscosidade, maior a resistência.

Substâncias com propriedades de fluxo plástico têm um limite de elasticidade. A tensão de cisalhamento pode ser aumentada até um valor específico, sem deformações, porque a resistência é muito alta. Se o valor máximo de cisalhamento for ultrapassado, a substância começa a fluir, ou seja, ocorre uma diminuição acentuada na viscosidade.

Além disso, o comportamento do fluxo também pode ser classificado em relação ao tempo de cisalhamento – nesse caso, como tixotrópico ou reopético. Na taxa de cisalhamento constante, a viscosidade de cisalhamento de um material tixotrópico diminui com o tempo. Isso ocorre porque, durante o tempo de cisalhamento, as forças de ligação entre moléculas ou partículas diminuem. Após cessar essa força – ou seja, o estado de repouso subsequente –, as ligações são regeneradas devido à energia de interação, e a viscosidade original é então restaurada.

Reopético é o inverso do tixotrópico; portanto, na taxa de cisalhamento constante, a viscosidade de cisalhamento aumenta com o tempo de cisalhamento. Após um tempo suficiente de repouso, a viscosidade original será restaurada. O comportamento do fluxo reopético é muito raro e não deve ser confundido com a gelificação ou o endurecimento.

Durante o envase, os produtos cosméticos são, em geral, bombeados por tubos e submetidos a uma tensão de cisalhamento. O consumidor também tensiona um produto quando pressiona um tubo da embalagem ou espalha na pele com a mão, esfregando – demonstrando, assim, a importância do estudo reológico na indústria cosmética e farmacêutica.

As medidas reológicas também são utilizadas para caracterizar produtos cosméticos como cremes, loções ou géis, uma vez que os mesmos apresentam diferentes comportamentos após a aplicação de uma força.

A título de exemplo, o estudo reológico pode ser aplicado como uma etapa inicial na avaliação de fotoprotetores, já que o comportamento reológico pode interferir no fator de proteção solar (FPS). Assim, formulações com filtros solares devem apresentar características de fluxo compatíveis para a formação de filme na pele a fim de que se aumente a eficiência do fotoprotetor.

Além disso, a estrutura da formulação pode interferir desde o espalhamento da mesma na pele até a penetração cutânea das substâncias ativas empregadas, com frequência, nos cosmecêuticos.

Tabela 9.2

Definição das propriedades de fluxo após a aplicação de uma força.

Newtoniano	
A viscosidade é independente da taxa de cisalhamento	
Não newtoniano	
Pseudoplástico	A viscosidade apresenta propriedades de fluxo <i>newtoniano</i> em baixas taxas de cisalhamento, mas diminui a viscosidade acima de uma taxa crítica de cisalhamento
Plástico	A viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento
Dilatante	A viscosidade aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento
Tixotrópico	O fluido apresenta alteração dependente do tempo em sua viscosidade. Quanto mais tal fluido é submetido a esforços de cisalhamento, mais diminui sua viscosidade, ou seja, demora um tempo finito para alcançar uma viscosidade de equilíbrio quando ocorre mudança instantânea no ritmo do cisalhamento
Reopexo	São sistemas cuja viscosidade aumenta com o tempo, a uma taxa de cisalhamento constante. O elemento tempo é extremamente variável; sob condições de cisalhamento constante, alguns fluidos chegam ao valor da viscosidade final em alguns segundos, enquanto outros podem levar até dias

■ **Determinação da textura e do sensorial de formulações cosméticas e cosmecêuticas**

Além da reologia, parâmetro físico de extrema importância no desenvolvimento e controle de qualidade de cosméticos e cosmecêuticos, deve-se considerar também a textura, um conjunto de propriedades físicas percebidas sensorialmente e que são consequência da estrutura interna do material, a qual, por sua vez, é determinada pelas interações moleculares dos seus constituintes.

Tanto técnicas de avaliação sensorial subjetiva como medidas instrumentais são usadas na determinação de parâmetros de textura de formulações de uso tópico. A análise do perfil de textura é um importante passo no desenvolvimento de novos produtos e também na otimização dos processos industriais. Além disso, já foi comprovada, por estudos científicos, uma boa correlação entre os parâmetros da análise do perfil de textura com a avaliação sensorial subjetiva por voluntários treinados.

As propriedades de textura e mecânicas de uma emulsão, p. ex., dependem dos constituintes da formulação e da interação entre as fases contínua e dispersa. As propriedades avaliadas na análise de perfil de textura estão listadas na Tabela 9.3.

A análise do perfil de textura é utilizada na área de alimento para simular a mastigação humana e, também na área cosmética, para simular a aplicação do produto na pele. Na área cosmética, a interação entre os componentes da formulação vai definir os parâmetros de textura.

A dureza e adesividade são características que dependem das forças coesivas e da viscosidade da formulação e se mostram como inversamente proporcionais, pois uma maior interação entre as moléculas resulta em uma maior resistência e dureza. Essas características podem interferir também no processo de fabricação e definição da embalagem, pois uma maior interação entre os componentes da formulação impede que as partículas se desprendam e grudem no equipamento e/ou embalagem.

A elasticidade é uma medida da forma como a formulação se quebra durante a aplicação na pele. Produtos pouco elásticos se rompem sem esforço, facilitando o espalhamento, ao contrário de produtos mais elásticos e firmes, que podem proporcionar a sensação de pegajosidade.

Além disso, compressibilidade e dureza também estão ligadas à facilidade de se retirar o produto da embalagem, bem como à facilidade de aplicação e sensorial agradável. Já adesividade, propriedade relacionada à adesão da formulação à pele, pode favorecer a produção de filtros solares, os quais devem permanecer na pele mesmo após o contato com roupas e água.

A análise do perfil de textura fornece informações também no que diz respeito aos efeitos de repetidas aplicações de força nas interações moleculares do produto, ou seja, coesividade.

O método utilizado para determinar a textura pode ser destrutivo ou empírico e consiste na inserção de um *probe* analítico na amostra, duas vezes seguidas, com velocidade e profundidade definidas, levando a um período pré-definido de recuperação entre o fim da primeira compressão e o início da segunda. A partir do gráfico resultante (Figura 9.4) de força (N) por tempo (t), podem ser obtidos os parâmetros citados na Tabela 9.3.

A textura e as características de aplicação do produto são parâmetros fundamentais para a adesão dos pacientes ao tratamento, bem como para a intenção de compra do produto. Por isso, é fundamental a realização da análise do perfil de textura de formulações cosméticas e cosmecêuticas, em paralelo com o estudo do comportamento reológico na Pesquisa & Desenvolvimento, de produtos de uso tópico, proporcionando a aplicação correta e, como consequência, melhorando a eficácia de uso dos mesmos.

► **Aspectos químicos e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas e cosmecêuticas**

Grande quantidade de produtos químicos e naturais é utilizada no desenvolvimento de cosméticos e cosmecêuticos. A interação química entre esses produtos é de extrema importância e deve ser muito bem conhecida pelo formulador, em especial, com a procura por produtos multifuncionais, em que muitas matérias-primas são adicionadas à mesma formulação. Com isso, é possível que sejam apresentados os

Tabela 9.3 Parâmetros obtidos com a análise do perfil de textura de formulações cosméticas e alimentos.

Propriedade	Unidade	Definição	Medida no gráfico
Dureza	N	Força necessária para provocar determinada deformação	Força correspondente ao pico máximo do primeiro ciclo
Adesividade	J	Trabalho necessário para ultrapassar as forças atrativas entre a superfície da sonda e a superfície da amostra	Área negativa entre a primeira e a segunda compressão (área 3)
Coesividade	Adimensional	Força simulada para romper as ligações internas que definem a estrutura do material	Área da segunda compressão (2º ciclo) dividida pela área da primeira compressão (1º ciclo) (área 2/área 1)
Elasticidade	Mm	Velocidade com que o material retorna à sua condição inicial após cessar a força	Razão da distância até o pico máximo do 2º ciclo pela distância até o pico máximo do 1º ciclo
Gomosidade	N	Energia necessária para desintegrar um produto semissólido	Dureza × Coesividade
Mastigabilidade	Nm	Energia necessária para desintegrar um produto sólido originando um produto adequado à deglutição	Gomosidade × Elasticidade
Compressibilidade	–	Força por unidade de tempo necessária para deformar um material	Área positiva do primeiro ciclo (área 1)
Fraturabilidade	–	Força que provoca a fratura do material	Força correspondente ao primeiro pico da curva quando existe mais do que um pico

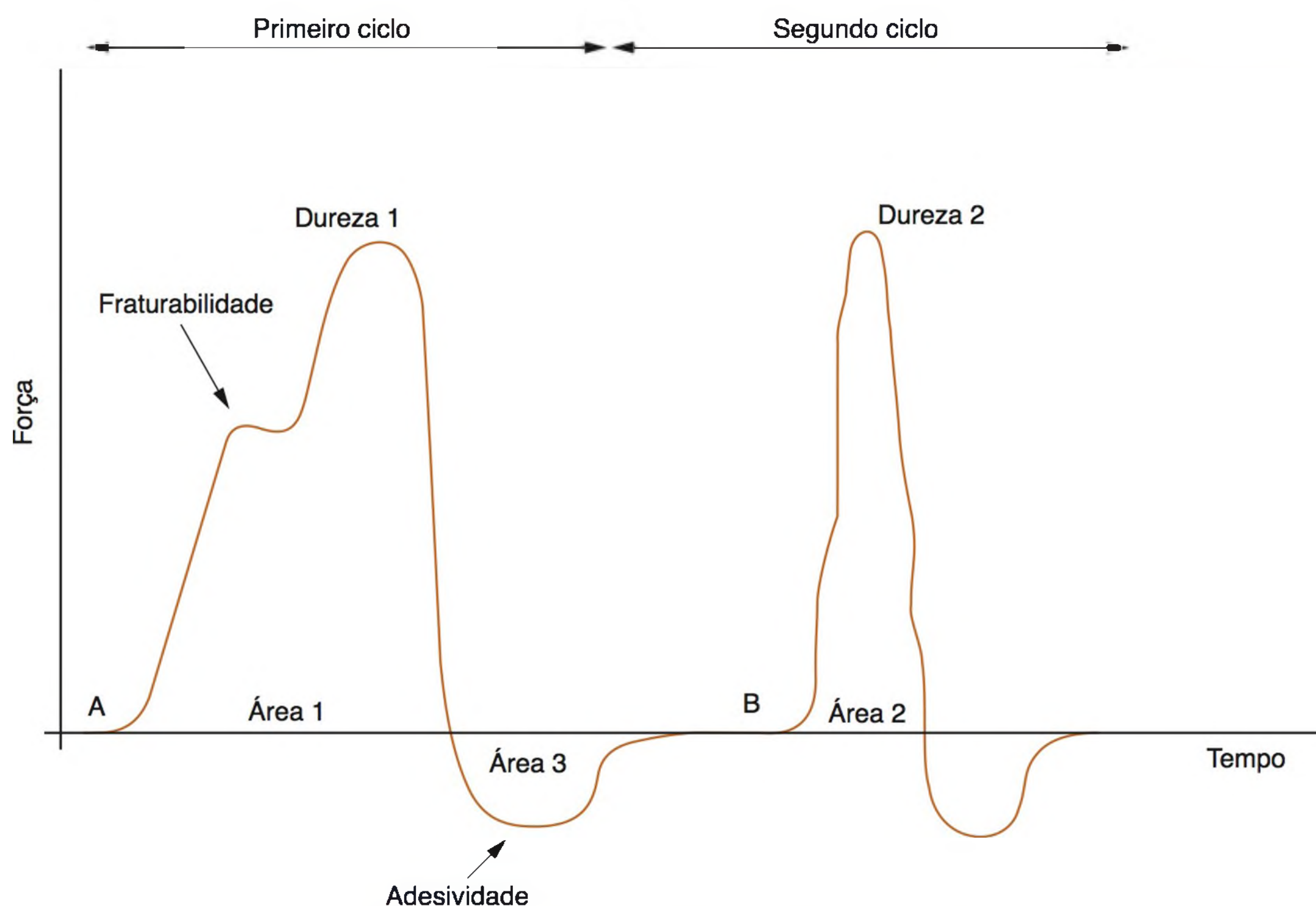


Figura 9.4 Curva demonstrativa de uma análise do perfil de textura.

principais componentes das formulações, bem como que seja realizada a avaliação da estabilidade química do produto final.

Os principais componentes de uma formulação cosmecêutica são:

- **Água:** componente principal e majoritário das formulações; deve ser pura e livre de microrganismos
- **Álcool etílico:** utilizado em misturas hidroalcoólicas como parte do veículo, aplicado também para solubilizar diversas matérias-primas
- **Umectante:** substância capaz de reter água na formulação, impedindo que a mesma perca água e, como consequência, ocorra instabilidade
- **Matéria graxa (óleos, ceras):** utilizada como emolientes e espessantes, importante para a característica sensorial e propriedade hidratante da formulação
- **Espessante hidrofílico:** matéria-prima de origem vegetal, sintética ou biotecnológica, capaz de intumescer-se na presença de água, conferindo viscosidade e aspecto de gel
- **Tensoativo:** substância com característica detergente sobre engordurante, espessante e produtor de espuma
- **Conservante:** antimicrobiano e antioxidante
- **Corante:** confere cor às preparações cosméticas
- **Fragrância:** confere odor agradável, além de ser utilizada para encobrir o odor característico e, às vezes, desagradável de algum componente da formulação.

O agente mais utilizado em formulações de uso tópico, depois da água, é a vaselina, também conhecida como óleo mineral, de acordo com a pureza. A vaselina é uma mistura semissólida de hidrocarbonetos obtida por meio da desparafinação de óleos de minerais pesados. Ela forma uma barreira oleosa por meio da qual a água não pode passar. Assim, mantém o teor de água cutâneo e pode proteger e reparar danos na barreira da pele.

A principal desvantagem para a vaselina pura como um hidratante é a sua oleosidade e sua oclusividade, o que a maioria dos pacientes considera inestético e desagradável ao toque. Para amenizar esse efeito, surgiram silicones como o dimeticona, que pode ser utilizado em associação com a vaselina, diminuindo a concentração dessa e, como consequência, seus efeitos indesejados.

Os silicones têm ação emoliente, melhoram o sensorial da formulação e também são hipoalergênicos e não comedogênicos; são emolientes de escolha para muitas formulações do tipo *oil free*.

A adição de silicones não substitui por completo o uso de vaselina, pois os silicones não protegem a barreira da pele; no entanto, durante a aplicação, proporcionam uma sensação de maciez, favorecendo a adesão ao tratamento.

A glicerina é o umectante mais usado em formulações hidratantes. Umectantes são substâncias higroscópicas que atraem a água, não permitindo que ocorra ressecamento da formulação e proporcionando efeito hidratante sobre a pele.

Outro grupo de matéria-prima muito utilizada em cosmecêuticos é o dos produtos de origem vegetal, utilizados como ativos ou componentes de formulações. Eles podem ser provenientes do metabolismo primário das plantas como carboidratos (glicose, frutose, amido e celulose), lipídios (óleos vegetais como fonte de ácidos graxos insaturados) e proteínas vegetais.

Os produtos de origem vegetal podem também ser provenientes do metabolismo secundário – moléculas de estrutura química mais complicada, menos conhecida e com ação definida sobre o organismo animal. São, por isso, conhecidas como princípios ativos naturais (PAN): flavonoides, alcaloides, óleos essenciais, taninos, mucilagens, ácidos orgânicos etc. Os PAN não são encontrados em igual proporção na planta toda, concentrando-se, muitas vezes, na casca, nas folhas ou nas raízes.

Além disso, o princípio ativo pode ser o próprio extrato vegetal. O tipo de solvente usado para a obtenção do extrato deve ser também cosmeticamente aceitável, ter elevado poder de solubilização e uma seletividade em função das moléculas cuja extração é desejada.

O extrato vegetal assim obtido é um fitocomplexo contendo um ativo principal associado a diversos outros que agem de modo sinérgico. As substâncias ativas podem então ser extraídas e isoladas, ou o próprio extrato vegetal pode ser utilizado, sendo que a opção de utilizar o extrato ou a substância isolada dependerá da proposta da formulação e do *marketing* do produto.

Os princípios ativos naturais em cosmecêuticos podem atuar como adstringentes, anti-inflamatórios, antisseborreicos, antissépticos, cicatrizantes, emolientes, tonificantes e umectantes, dependendo de sua composição química.

Substâncias adstringentes agem sobre os poros e folículos pilossebáceos da pele, provocando sua constrição, reduzindo o seu diâmetro e controlando, desse modo, a sudorese e a secreção sebácea.

Os componentes vegetais mais conhecidos por essa ação são: taninos, flavonoides e ácidos orgânicos. Os taninos são os principais responsáveis pela atividade adstringente, pois apresentam a propriedade de precipitar as proteínas da pele e das mucosas, transformando-as em substâncias insolúveis.

As propriedades emolientes e umectantes, encontradas com frequência em um mesmo extrato, dão-se pela presença de glicídios condensados na forma de gomas e mucilagens, os quais formam um filme protegendo a função de barreira da pele.

Os extratos tônicos estimulantes agem ativando a circulação periférica e o metabolismo cutâneo, com consequente tonificação local e eliminação de impurezas inter e intracelulares, por apresentarem em sua composição terpenoides, alcaloides, ácidos graxos e saponinas.

A função da substância também está ligada ao grupo funcional orgânico das moléculas, como descrito na Tabela 9.4.

Levando-se em consideração a rica composição das formulações cosmecêuticas, é de fundamental importância o desenvolvimento de métodos analíticos que avaliem a estabilidade química delas, determinando-se o seu prazo de validade, para que a qualidade, a segurança e a eficácia do produto sejam mantidas durante todo o seu tempo de prateleira.

Tabela 9.4

Função orgânica das principais matérias-primas utilizadas em produtos de uso tópico.

Função	Grupo funcional	Exemplos
Hidrocarbonetos	Alcanos	Óleo mineral
	Alcenos	Esqualeno
	Alcinos	Não utilizado em cosméticos
Álcool	Cadeia curta (hidrofílico)	Álcool etílico, propileno, glicerina, sorbitol
	Cadeia longa (lipofílico)	Álcoois láurico, miristílico, cetílico, estearílico
Éster	Acíclica	Miristato de isopropila, palmitatos, estearatos
	Cíclica	Metilparabeno
Sais de ácidos carboxílicos	—	Lactatos, citratos, PCA, Na
Fenol	Cíclica	Vitamina E, hidroquinona, ácido salicílico

■ Avaliação da estabilidade química e determinação do prazo de validade

A comprovação da estabilidade química é imprescindível para o desenvolvimento de um produto seguro e eficaz. Uma vez que as formulações têm sido elaboradas com matérias-primas e substâncias ativas passíveis de oxidação – como é o caso dos extratos e óleos vegetais –, é necessário traçar um perfil de degradação dessas substâncias ativas. É preciso também estabelecer um prazo de validade para as formulações, para se assegurar que o teor de substâncias ativas presentes na formulação seja mantido durante todo o seu tempo de prateleira.

O prazo de validade é definido como o período máximo em que, após a sua preparação e quando mantido em determinadas condições de armazenamento, a formulação não apresenta degradação de suas substâncias ativas superior a 10 ou 15%.

Os produtos cosméticos precisam, ainda, manter outras características para serem aceitos. Por isso, é importante realizar estudos de estabilidade física e avaliar a textura em paralelo à determinação do prazo de validade (conforme foi apresentado neste capítulo, em Determinação dos parâmetros físicos e avaliação da estabilidade física de formulações cosméticas e cosmecêuticas, e em seu subtítulo, Determinação da textura e do sensorial de formulações cosméticas e cosmecêuticas).

Pode-se classificar o teste de estabilidade de acordo com sua duração, como estudos em curto e longo prazos. Os estudos em longo prazo, realizados em condições-ambiente, são imprescindíveis para a obtenção de um prazo de validade real. Os estudos acelerados, por sua vez, permitem predizer um valor para o período de vida útil, que pode ser utilizado para o registro de um produto farmacêutico, sendo necessária a sua confirmação posterior mediante a apresentação do estudo em longo prazo.

No caso de testes acelerados, o produto analisado é armazenado em condições de estresse, a fim de acelerar reações que poderiam acontecer com o tempo. Esse estresse pode ser gerado de diversas maneiras para formulações cosméticas, como com altas temperaturas (estresse térmico), ou pela incidência de luz na formulação (radiação), ou ainda com choques vibracionais (estresse mecânico), sendo o mais utilizado o estresse térmico.

Para prever o prazo de validade das formulações e a cinética química de degradação das substâncias ativas, os dados podem ser tratados matematicamente usando a equação Arrhenius, quando se considera a cinética química de degradação das substâncias ativas – isto é, com formulações que contêm substâncias suscetíveis à alterações por vários processos químicos como hidrólise, oxidorredução, fotólise, racemização etc.

A determinação do prazo de validade por esse método baseia-se no fato de que, em temperaturas elevadas, a velocidade de degradação aumenta, como consequência da energia de ativação da reação ocorrente.

Nos estudos químicos, a escolha do método analítico é fator preponderante. Para isso, deve-se, a princípio, definir o objetivo da análise e conhecer, de maneira detalhada, a matriz, bem como as complicações do analito, como, p. ex., fotossensibilidade. O método utilizado deve permitir a determinação da quantidade remanescente sem sofrer interferências dos produtos de degradação e dos constituintes do veículo da formulação.

Os métodos cromatográficos associados à metodologia analítica quantitativa são considerados valiosos para a sepa-

ração e identificação das substâncias ativas e seus produtos de degradação. No desenvolvimento de cosméticos, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) tem sido o método de escolha por permitir, após um processo de extração eficiente, uma boa separação dos constituintes da formulação e das substâncias ativas, sem interferência de seus produtos de degradação.

A cromatografia é definida como um processo de separação dos componentes de uma mistura, realizado por meio da distribuição desses entre as fases estacionária e móvel. Durante a eluição, os componentes são distribuídos entre as duas fases, sendo cada um deles diferentemente retido na fase estacionária, resultando em migrações diferenciais e, como consequência, separação.

Para produzir resultados que se enquadrem às necessidades requeridas, qualquer método a ser utilizado deve passar por uma validação prévia. A validação é o processo que demonstra se um método analítico é aceitável para seu propósito intencional, garantindo, assim, a sua confiabilidade. Os resultados da validação são, em geral, apresentados como repetibilidade e reprodutibilidade, com os respectivos desvios-padrão.

Dessa maneira, utilizando-se de um método de extração preciso, no qual a recuperação do analito seja satisfatória, e de uma metodologia validada que obedeça aos limites de detecção, precisão e exatidão, as análises por CLAE são uma opção confiável para a determinação do prazo de validade de produtos cosmecêuticos.

► Conclusão

O processo de desenvolvimento de produtos de uso tópico, desde a obtenção da matéria-prima até o produto acabado, envolve várias etapas repletas de muitas tarefas desafiadoras. Cada componente da formulação tem sua própria química inerente, que influencia de modo direto as propriedades físico-químicas da formulação final, incluindo a sensação tátil. Um entendimento claro da físico-química é a base do desenvolvimento dos cosmecêuticos, a fim de aperfeiçoar o desempenho e a estabilidade, bem como interferir na segurança de uso e no processo industrial de fabricação dos mesmos.

Assim, devido ao considerável crescimento do mercado de cosméticos e cosmecêuticos, e ao aumento da credibilidade desses produtos por parte dos consumidores, observa-se um aumento nos avanços tecnológicos para o desenvolvimento de produtos cada vez mais funcionais e seguros.

Como os cosmecêuticos são compostos de várias substâncias de diferentes propriedades físico-químicas, que devem ser muito bem conhecidas e avaliadas segundo o objetivo proposto do produto, é fundamental o conhecimento das propriedades físicas e químicas dos componentes das formulações por parte do formulador, proporcionando segurança e eficácia ao consumidor, bem como aumentando a adesão ao tratamento por parte deste.

Os estudos de estabilidade – tanto física como química, que devem correr em paralelo na Pesquisa e Desenvolvimento de

produtos tópicos – são essenciais para se garantir a qualidade do produto final durante todo o seu tempo de prateleira. Além disso, a análise da textura também é muito importante e tem sido bastante aplicada na indústria cosmética, pois os parâmetros estudados estão diretamente ligados à aceitação do produto por parte do paciente/consumidor.

Por fim, formular é alcançar o equilíbrio meticuloso de todos os componentes em uma única entidade física, e, para que todos os ingredientes tomem uma forma física específica, existe uma química invisível de execuções físicas que deve ser considerada pelo formulador para garantir a estabilidade, segurança, eficácia e boa aplicabilidade à formulação.

► Bibliografia

- Almeida IF, Bahia MF. Evaluation of the physical stability of two oleogels. *Int J Pharm.* 2006; 327(1-2):73-7.
- Barnes H. Handbook of elementary rheology. Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanisms. 2000.
- Brummer R. Rheology essentials of cosmetic and food emulsions. *Springer.* 2006.
- Brumer R, Godersky S. Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin. *Colloids Surf A.* 1999; 152:89-94.
- Dal' Belo SE, Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Moisturizing effect of cosmetic formulations containing *Aloe vera* extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Res Technol.* 2006; 12:241-6.
- Dekker M. Rheological properties of cosmetics and toiletries D. *Laba.* 1993.
- Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Rheological behavior and the SPF of sunscreens. *Inter J Pharma.* 2003; 250(1):35-44.
- Goddard ED, Gruber JV. Principles of polymer science and technology in cosmetics and personal care. 1st ed.; UK: Informa Healthcare, 1999.
- Guaratini T, Gianeti MD, Maia Campos PMBG. Stability of cosmetic formulations containing esters of vitamins E and A: chemical and physical aspects. *Int J Pharm.* 2006; 327(1-2):12-6.
- Guidance for Industry: Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products. FDA, 2003.
- Jones DS, Woolfson AD. Measuring sensory properties of semi-solid products using texture profile analysis. *Pharmaceutical Manufacturing Review.* 1997; 9:1.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica.* Fundação Calouste, Lisboa, 2001.
- Leonardi GR, Maia Campos PMBG. Estabilidade de formulações cosméticas. *Inter J Pharma Compounding.* Editora Brasileira. 2001; 3(4):154-6.
- Levine IN. *Solutions, phase equilibrium, surface chemistry and solids & liquid in "physical chemistry"*. McGraw-Hill. 1995.
- Maia Campos PMBG. *Desenvolvimento de produtos cosméticos.* Cosmetics & Toiletries (em Português). 2002; 14:66-9.
- Masmoudi H, Le Dreau Y, Piccerelle P, Kister J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. *Int J Pharm.* 2005; 289:117-31.
- Prista LN, Correia AA. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica.* Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1968.
- Reiger MM. *Harry's cosmetology.* Chemical Publishing Co., Inc. Boston, 8th Edition, 2000.
- Steffe JE. *Rheological methods in food process engineering.* East Lansing: Freeman Press, 1996.
- Tamburic S, Craig DQM, Vuleta G, Milic J. An investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the evaluation of W/O creams stabilized with a silicone emulsifier. *Pharma Develop Technol.* 1996; 1(3):299-306.

10

Formas e Veículos Cosmecêuticos

Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos
Daiane Garcia Mercúrio

- Introdução, 78
- Formas farmacêuticas de uso tópico, 78
- Veículos cosmecêuticos, 79
- Formulações cosméticas e cosmecêuticas, 80
- Interação veículo e pele, 82
- Interação veículo e substâncias ativas | Incompatibilidades, 83
- Veículo: eficácia e segurança, 83
- Formulação sensorial e percepção de eficácia, 84
- Desenvolvimento tecnológico de veículos cosmecêuticos, 86
- Conclusão, 87
- Bibliografia, 87

► Introdução

Ao lado da terapêutica, o uso de substâncias com a finalidade de prevenir e tratar alterações cutâneas que preocupam o paciente pelo caráter inestético é um cuidado que remonta à época do Egito Antigo. Com o objetivo de evitar ou diminuir as rugas, os egípcios utilizavam uma mistura de incenso, ceras, óleo de oliva e cipreste, combinada com leite fresco. Além disso, era comum a aplicação de óleos e unguentos perfumados em todo o corpo para a proteção contra o ressecamento da pele.

No século 2 a.C., Galeno (130-201 a.C.) misturou azeite, água de rosas e cera de abelhas e criou a formulação denominada *unguentum refrigerans*, mistura que recomendou para a manutenção da saúde da pele. Essa formulação, similar a um *cold cream*, ainda é muito utilizada atualmente, nas mais diferentes composições de produtos para os cuidados com a epiderme.

Ao longo da história, empregaram-se vários ingredientes e técnicas a fim de proporcionar benefícios à pele. Com o uso de recursos naturais que se adequavam à época, valorizou-se o efeito desses recursos sobre a epiderme, destacando, assim, a produção artesanal de formulações de uso tópico.

Após a Revolução Industrial, a fabricação em grande escala de cosméticos tornou-se possível, e a indústria desse ramo ganhou força com as primeiras mercadorias. A popularidade dos produtos aumentou ainda mais no século 20, e as empresas utilizaram o *marketing* para atingir mulheres na época da Primeira e da Segunda Guerra Mundial. Houve um grande investimento em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias, com o aumento de matérias-primas sintéticas e naturais disponíveis para a formulação de produtos de beleza.

O século 20 consagrou-se pelo aprimoramento tecnológico e científico da beleza. Entretanto, no início, os cremes eram gordurosos e tinham a finalidade apenas de nutrir a pele, até mesmo antes de hidratá-la. Com as novas tecnologias, o uso de substâncias sintéticas, como surfactantes, polímeros hidrofílicos e silicones, permitiu a criação de formulações mais complexas e com sensorial adequado, acompanhando os avanços das indústrias farmacêutica e cosmecêutica.

Hoje, a variedade de ingredientes de nova geração possibilita o desenvolvimento de formulações de uso tópico com maior especificidade, estabilidade, sensorial diferenciado e segurança. Nesse contexto, utilizaram-se, de maneira apropriada, diferentes formas farmacêuticas de uso tópico em cosmecêuticos, de acordo com sua respectiva indicação.

Em síntese, o emprego de tecnologias avançadas nas formulações cosméticas e cosmecêuticas possibilita a elaboração de produtos estáveis. Para tanto, consideraram-se vários aspectos, como a compatibilidade dos princípios ativos com o veículo, a interação desses com a pele e as características sensoriais (toque, espalhabilidade, suavidade etc.).

Neste capítulo, abordaremos as formas e os veículos de uso tópico e demonstraremos a aplicabilidade e a importância desses na elaboração de cosmecêuticos inovadores, estáveis, com sensorial adequado aos diferentes tipos de pele e, sobretudo, com eficácia clínica e compatibilidade dérmica comprovadas cientificamente.

► Formas farmacêuticas de uso tópico

Forma farmacêutica é o estado final de apresentação dos princípios ativos após uma ou mais operações farmacêuticas

executadas com a adição, ou não, de excipientes apropriados. Objetiva-se, com isso, facilitar sua manipulação e obter o efeito terapêutico desejado, com características adequadas a uma determinada via de administração.

As formas farmacêuticas de uso tópico incluem: emulsões (cremes, loções cremosas e creme-gel), géis, soluções, dispersões, pomadas, pastas, óleos e aerossóis.

Praticamente todas as formas farmacêuticas de uso tópico são empregadas nos cosmecêuticos, embora as principais sejam emulsões (cremes clássicos e cremes de textura leve), géis, pomadas e aerossóis. Destacam-se, por exemplo, géis para peles acneicas, pomadas labiais, emulsões fotoprotetoras e água termal em aerossol para peles sensíveis.

As emulsões são sistemas heterogêneos constituídos de duas fases imiscíveis – uma aquosa e uma oleosa – e de um terceiro componente, o emulsificante (surfactante). Essa substância torna miscíveis ambos os sistemas, ou seja, um disperso no outro. Assim, uma das fases da emulsão está dispersa em gotículas (fase interna ou fase dispersa) na outra (fase externa), estabilizada por um ou mais agentes emulsificantes (Figura 10.1). As emulsões com maior viscosidade, em geral, são chamadas de cremes; enquanto aquelas de baixa viscosidade, de loções cremosas ou, simplesmente, loção.

Os géis são dispersões coloidais constituídos por um agente gelificante, na maioria das vezes hidrofílico, que fornece consistência a uma solução ou dispersão (sistema com partículas de dimensão coloidal, geralmente entre 1 nm e 1 µm).

As pomadas, por sua vez, são formas farmacêuticas desenvolvidas à base de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como ingrediente principal. As pastas apresentam características similares às pomadas, uma vez que contêm uma grande proporção de sólidos finamente dispersos em um veículo oleoso.

As soluções são descritas como uma forma farmacêutica líquida homogênea, que possui uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em solvente ou mistura de solventes. Nas suspensões, por outro lado, há partículas sólidas dispersas, não dissolvidas.

Por fim, o aerossol é a formulação embalada sob pressão que inclui gás propelente e outras substâncias, liberados após a ativação de um sistema apropriado de válvulas.

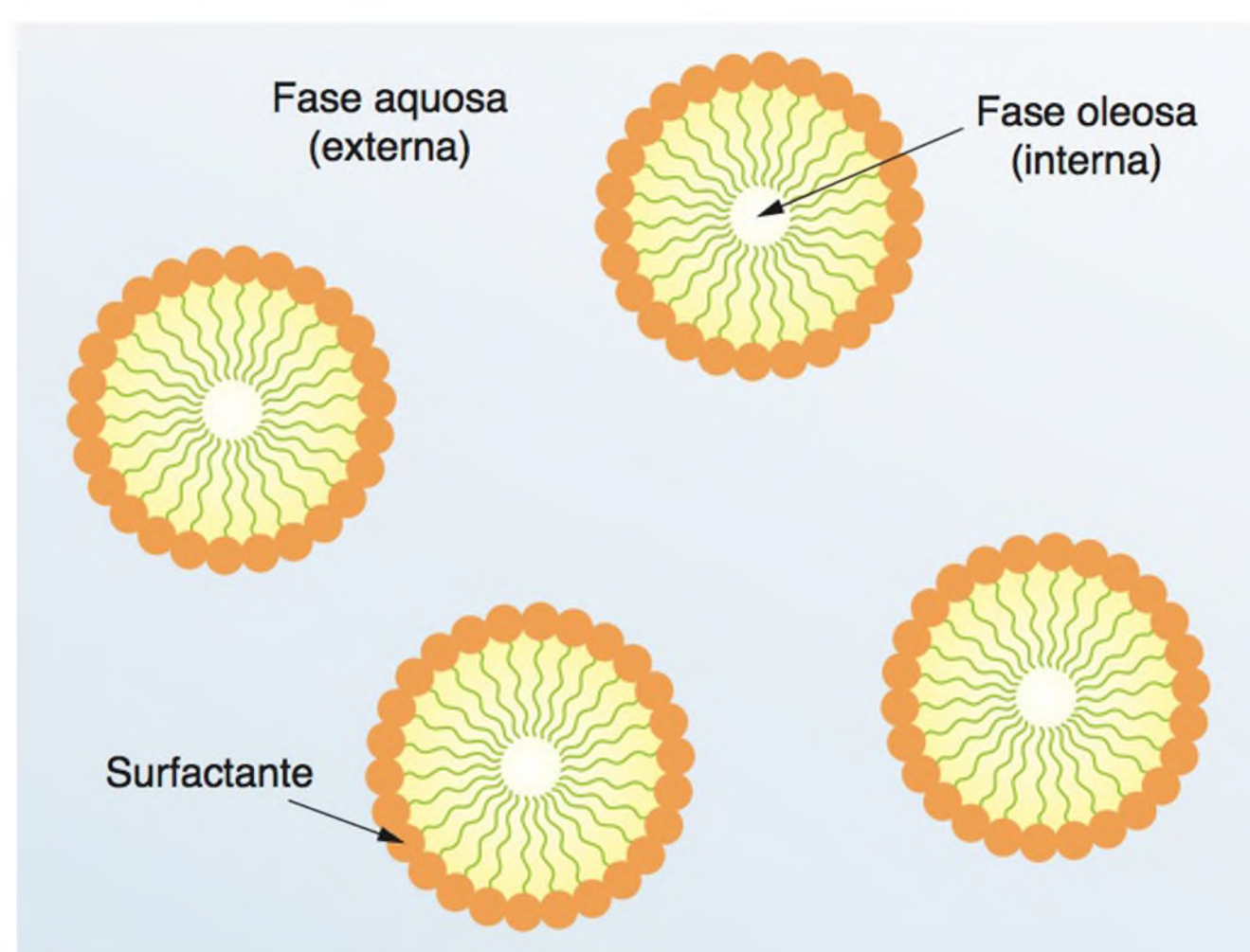


Figura 10.1 Representação esquemática de uma emulsão de óleo em água.

► Veículos cosmecêuticos

O veículo, em preparações tópicas, refere-se à maior parte da formulação, ou seja, àquela que confere a forma física à preparação na qual serão incorporados os princípios ativos.

No entanto, na cosmetologia, não se utiliza o termo veículo, uma vez que a aplicação e os testes de estabilidade, segurança e eficácia consideram a formulação como um todo, mesmo com a adição de substâncias ativas para diferentes finalidades. Além disso, os cosméticos mostram o descritivo da composição da formulação na rotulagem exigido pelos órgãos reguladores de saúde, embora algumas empresas destaquem os princípios ativos. Diferem-se, portanto, dos medicamentos, que apresentam, no rótulo, o princípio ativo e a formulação do veículo sem a composição.

Em relação a produtos cosmecêuticos, utiliza-se, amplamente, o termo veículo, considerado a formulação em que se adicionam os princípios ativos. Apesar dessa separação entre veículo e princípios ativos, deve-se esclarecer que o veículo e os componentes fazem parte do efeito do produto e que a formulação como um todo é responsável pela eficácia do cosmecêutico.

Nas formulações farmacêuticas, além da expressão veículo, há o termo excipiente. Por definição, este termo trata-se de qualquer substância, diferente do princípio ativo, que tem a segurança avaliada e, a partir de então, é incluída na forma farmacêutica, a fim de possibilitar a preparação do medicamento. Todavia, excipiente é mais utilizado para a abordagem de formas farmacêuticas sólidas; enquanto veículo é empregado para formulações líquidas e semissólidas, usadas como formas cosmecêuticas. Neste capítulo, para facilitar o entendimento, os componentes do veículo serão mencionados como ingredientes.

■ Ingredientes de formulações cosméticas e cosmecêuticas

Os veículos são compostos por vários ingredientes e resultam em misturas com características específicas, tais como aspecto e consistência, as quais se atribuem à soma da contribuição individual de cada ingrediente e da influência da interação entre eles. Entre os componentes mais utilizados em formulações cosmecêuticas, podem ser mencionados os surfactantes, os umectantes ou emolientes, os espessantes ou aditivos reológicos, os conservantes, as essências, os corantes e os pigmentos.

Água

A água é considerada o principal componente dos cosméticos e dos cosmecêuticos, presente na grande maioria das formulações, sendo, em geral, o componente majoritário. Por isso, deve ter alta qualidade e pureza, para que não haja interferência com outros ingredientes do veículo. Pode mencionar-se, por exemplo, a água que apresenta grandes quantidades de íons, capaz de desestabilizar emulsões. Além disso, é de extrema importância que não seja fonte de contaminação microbiana.

Recentemente, lançaram-se no mercado alguns produtos cuja composição contém água termal. Essa substância é considerada um tipo peculiar de água subterrânea, rica em oligoe-

lementos, como sódio, magnésio, zinco, boro e manganês, que podem apresentar efeitos benéficos à pele.

Após a extração e a submissão a rígido controle de qualidade, a água termal pode ser utilizada como ingrediente para formulações cosmecêuticas, uma vez que os componentes poderiam auxiliar na manutenção das condições saudáveis da pele e no efeito hidratante e anti-inflamatório.

A água termal ganha cada vez mais notoriedade, principalmente na aplicação como suavizante em peles mais sensíveis. Além disso, já é envasada pura, na forma de aerossol, para ser administrada diretamente na pele.

Surfactantes

Os surfactantes são substâncias orgânicas, cuja molécula apresenta grupos com características polares e apolares. Esses componentes, mesmo em pequenas concentrações, reduzem a tensão superficial da água ou a tensão interfacial de dois líquidos não miscíveis entre si. Portanto, modifica-se a interface entre duas fases imiscíveis. De acordo com suas características, esses ingredientes apresentam algumas propriedades que os tornam imprescindíveis nas formulações de uso tópico. Sem os surfactantes, a indústria cosmética não existiria, pois estão presentes na maioria dos produtos, como os de higiene, as emulsões, os condicionadores, entre outros.

Essa qualidade dos surfactantes permite a formação das emulsões (cremes e loções cremosas), ou seja, criam-se gotículas de um líquido imiscível em outro. Além disso, tal componente é capaz de umedecer ou molhar uma superfície sólida. Alguns têm a propriedade de detergência, isto é, de retirar detritos e impurezas de uma superfície, função de extrema importância para sabonetes líquidos, xampus, cremes de limpeza etc. Outra peculiaridade de grande interesse para produtos de higiene é a capacidade formadora e estabilizadora de espuma, de modo a não permitir que desapareça rapidamente. Essas características são fundamentais, por exemplo, para os xampus.

Quanto à ionização, os surfactantes classificam-se em anfóteros, não iônicos, aniônicos e catiônicos. O surfactante anfótero tem dois ou mais grupos funcionais, que, dependendo das condições do ambiente, podem ser ionizados em solução aquosa e adquirem as características do surfactante aniônico ou catiônico (p. ex., cocoamidopropil betaína).

O surfactante aniônico ioniza-se em solução aquosa, produzindo íons orgânicos negativos (p. ex., lauril sulfato de sódio, cetearil sulfato de sódio); enquanto o surfactante catiônico produz íons orgânicos positivos (p. ex., cloreto de cetila trimetil amônio).

Além desses, existem os surfactantes não iônicos, que não se ionizam em solução aquosa e, mesmo assim, têm solubilidade em água devido aos grupos funcionais das moléculas que possuem forte afinidade com água (p. ex., álcool laurílico etoxilado).

Umectantes

Os umectantes têm características higroscópicas e são capazes, portanto, de reter a água na formulação. Essas matérias-primas são muito importantes em várias formas farmacêuticas de uso tópico, uma vez que evitam a perda de água, auxiliam na estabilidade das formulações e facilitam o deslizamento na pele. Além disso, os umectantes têm ação hidratante, pois retêm a água na superfície da pele. Os polióis, como o propilenoglicol, o butilenoglicol, a glicerina e o sorbitol, são substâncias bastante utilizadas como umectantes em formulações cosmecêuticas.

Conservantes

Os conservantes são ingredientes utilizados em formulações cosmecêuticas com o objetivo de prevenir a oxidação (antioxidantes e quelantes) e a contaminação por desenvolvimento microbiano (preservantes).

Os antioxidantes são adicionados a uma formulação para impedir ou retardar a oxidação dos componentes. Para tanto, destacam-se dois mecanismos:

- A molécula utilizada sofre reações de redução, evitando a oxidação dos componentes da formulação. É o caso, por exemplo, do metabissulfito de sódio, antioxidante empregado em sistemas hidrofílicos.
- A atividade antioxidante decorre da capacidade de captar radicais livres provenientes da oxidação. É o caso, por exemplo, do butil hidroxitolueno (BHT), usado em sistemas lipofílicos.

Além dessas substâncias, outras podem ser utilizadas como antioxidantes como o butil hidroxianisol (BHA) e as vitaminas C e E. A diferença entre esses ingredientes nas formulações com ação antioxidante sobre a pele relaciona-se à eficácia do produto. As substâncias previamente mencionadas, como o metabissulfito de sódio, o BHT e o BHA, são adicionadas à formulação com a finalidade de prevenir processos oxidativos e, em geral, não exercem ação antioxidante sobre a pele.

No entanto, componentes como as vitaminas C e E, dependendo da concentração e da função química (p. ex., éster de vitamina E – acetato de tocoferol), também apresentam atividade antioxidante sobre a pele, quando utilizados em concentrações e veículos adequados. Outras substâncias antioxidantes, como os compostos polifenólicos, presentes em muitos extratos botânicos, e o ácido lipoico, têm ação antioxidante em sistemas biológicos. Portanto, necessitam ser veiculados em formulações que exercem efeitos não somente na superfície como também nas camadas mais profundas da pele.

Os quelantes são substâncias que têm a propriedade de complexar íons metálicos polivalentes (Ca, Mg, Fe e Cu), inativando e impedindo a ação danosa sobre os componentes da formulação. Entre os agentes quelantes mais utilizados, destacam-se o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e o ácido cítrico. Apesar de não ser comuns, outros quelantes, como o ácido glicurônico, o ácido hidroxietilenodiaminotriacético (HEDTA), o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) e as ciclodextrinas, também podem ser utilizados. Além disso, têm aplicação funcional na formulação de xampus, por exemplo, como quelantes de metais (Ca, Mg) presentes na água de algumas regiões. Dessa forma, previnem o ressecamento ou a opacidade dos cabelos.

Os preservantes são utilizados em produtos cosmecêuticos com a finalidade de inibir o desenvolvimento microbiano, ou seja, a contaminação bacteriana e fúngica. Isso ocasionaria a deterioração do produto e reações indesejáveis ao consumidor. Na escolha do sistema preservante adequado, consideraram-se vários fatores, tais como pH e incompatibilidades de ingredientes que geram a inativação do sistema conservante. Apesar da necessidade de que todos os produtos cosmecêuticos sejam preparados de acordo com boas práticas de fabricação, isto é, sem contaminação microbiana e com todas as características adequadas, um sistema conservante eficiente é de grande importância para a qualidade do produto final.

Entre os preservantes mais utilizados nos cosmecêuticos, estão os ésteres de parabenos (metil, propil, butil e etil para-

beno), fenoxietanol, imidazolinidil ureia, DMDM hidantoína, metildibromo glutaronitrila e quatérnio-15.

Essências, corantes e pigmentos

São utilizados para melhorar o aroma e dar cor à formulação, além de mascarar a cor ou o odor indesejáveis do produto. Os pigmentos possuem alto poder de cobertura, geralmente se apresentam na forma de pó e são compostos insolúveis em solventes orgânicos e água.

Espessantes e aditivos reológicos

Os espessantes são agentes de consistência com a capacidade de aumentar a viscosidade da formulação. Em geral, as matérias-primas mais utilizadas como espessantes são os materiais graxos e os polímeros hidrofílicos. Entretanto, a associação deles pode alterar as características do fluxo da formulação, melhorando a estabilidade, a espalhabilidade e a *performance* na pele. Muitas vezes, a adição de polímeros hidrofílicos, aditivos reológicos mais empregados, é determinante para garantir a estabilidade das formulações cosméticas e cosmecêuticas.

Emolientes

Os emolientes são ingredientes cosméticos que auxiliam na manutenção da maciez e da plasticidade da pele, formam filmes semioclusivos e são capazes de reduzir a sensação de ressecamento. Além disso, melhoram o aspecto do estrato córneo e do microrrelevo cutâneo, bem como alteram as características sensoriais do veículo, o que é de fundamental importância para a aceitação da formulação.

Entre as substâncias com propriedades emolientes, mencionam-se: ésteres, hidrocarbonetos, glicerídios, álcoois graxos e derivados do silicone. Na formulação de produtos cosméticos, a escolha dos emolientes depende de vários fatores importantes, como a estrutura química, a polaridade, o peso molecular, os atributos de espalhabilidade, a viscosidade e a solubilidade.

► Formulações cosméticas e cosmecêuticas

As formulações empregadas como veículos devem ser adequadamente elaboradas, para que apresentem estabilidade, sensorial e segurança de uso apropriados e proporcionem eficácia ao produto final. Para tanto, o desenvolvimento dessas substâncias deverá ser criterioso e seguir as etapas pertinentes à Pesquisa & Desenvolvimento de produtos.

Os principais tipos de formulações empregadas como veículos em produtos cosmecêuticos são os cremes, os géis, as pomadas e os aerossóis para cuidados com a pele. Quando o alvo terapêutico do produto cosmecêutico é o couro cabeludo, os princípios ativos são, normalmente, veiculados em tônicos e xampus.

■ Cremes

Os cremes são formas cosméticas emulsionadas, muito utilizadas em produtos cosméticos e cosmecêuticos. Além disso, possuem diversas outras finalidades, devido à grande aceitabilidade pelo consumidor e à facilidade de veicular diferentes substâncias ativas.

Os cremes e as loções, por serem emulsões, classificam-se de acordo com as características do surfactante empregado: aniônico, não iônico ou catiônico. Também podem ser caracterizados segundo a fase interna e a externa da emulsão. Quando o óleo representa a fase interna, chama-se de emulsão óleo em água (O/A); já quando a água está na fase interna, denomina-se água em óleo (A/O). A maioria dos cremes são emulsões O/A.

Os componentes da fase oleosa de cremes e loções são: hidrocarbonetos, óleos, ceras, ácidos graxos, álcoois com cadeia graxa, ésteres sintéticos e silicones. Já os da fase aquosa incluem: umectantes, agentes de consistência, álcoois e água. O exemplo da formulação de um creme está na Tabela 10.1.

As emulsões podem ser estabilizadas com agentes de consistência de material graxo ou coloides hidrofílicos, ou ambos. Na presença de coloides hidrofílicos e baixas quantidades de substâncias oleosas, as emulsões denominam-se creme-gel.

Os cremes-géis são muito bem aceitos pelos consumidores, pois, em geral, apresentam melhores parâmetros sensoriais relacionados à espalhabilidade e à sensação ao toque. Além disso, assim como os cremes, apresentam uma grande compatibilidade com os princípios ativos e os diferentes tipos de pele.

Na área cosmética, para a confecção de emulsões, é comum utilizar bases autoemulsificantes. Essas substâncias são matérias-primas compostas por um balanço de agentes de consistência, surfactantes e emolientes, permitindo a formação de cremes e loções. Na formulação de cremes, os mais utilizados são álcool cetearílico/sulfato sódico de cetearila, álcool cetearílico e álcool cetoestearílico etoxilado, pois permitem a formulação de emulsões estáveis.

De acordo com a escolha das matérias-primas e as concentrações de uso, os cremes podem apresentar várias funções, como limpeza, massagem, hidratação para as mãos, nutrição etc. Sem dúvida, são o grande destaque dos produtos dermocosméticos.

■ Géis

O gel é uma preparação semissólida que contém um agente gelificante para fornecer consistência a uma solução ou dispersão coloidal. É formado por polímeros hidrofílicos de diferentes estruturas químicas, alguns ionizáveis e outros não. Essas

substâncias, quando dispersas em meio aquoso, assumem conformação doadora de viscosidade à preparação.

Vários compostos podem ser utilizados para a formação do gel, como, por exemplo, ágar, pectina, ácido algínico, alginatos, metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polímero carboxivinílico, copolímeros de cloreto de dialquildimetilamônio e acrilamida e polímeros “naturais”, como os obtidos por origem biotecnológica. Consideram-se, também, alguns polímeros comercializados como mistura de polímeros, emolientes e emulsificantes para formar os chamados “cremes-géis”.

Os polímeros muito comumente empregados são os carboxivinílicos e os acrilatos. Esses últimos são polímeros hidrossolúveis de alto peso molecular derivados do ácido acrílico (Figura 10.2). Para obter o espessamento, é necessária a neutralização desse polímero com substâncias de caráter básico, como o hidróxido de sódio (NaOH) e a trietanolamina (TEA), formando a rede polimérica (Figura 10.3). Esses tipos de géis são estáveis, com pH na faixa de 6,0 a 7,5, incompatíveis, portanto, com substâncias de pH ácido.

Os polímeros não iônicos, como a hidroxietilcelulose, são muito empregados em função da estabilidade em ampla faixa de pH. Portanto, são compatíveis com princípios ativos de natureza ácida. Além disso, destaca-se a goma xantana, polímero natural de origem biotecnológica, considerado estável em uma ampla faixa de pH.

Os géis são composições simples que permitem a veiculação de várias substâncias para cuidados com a pele. No

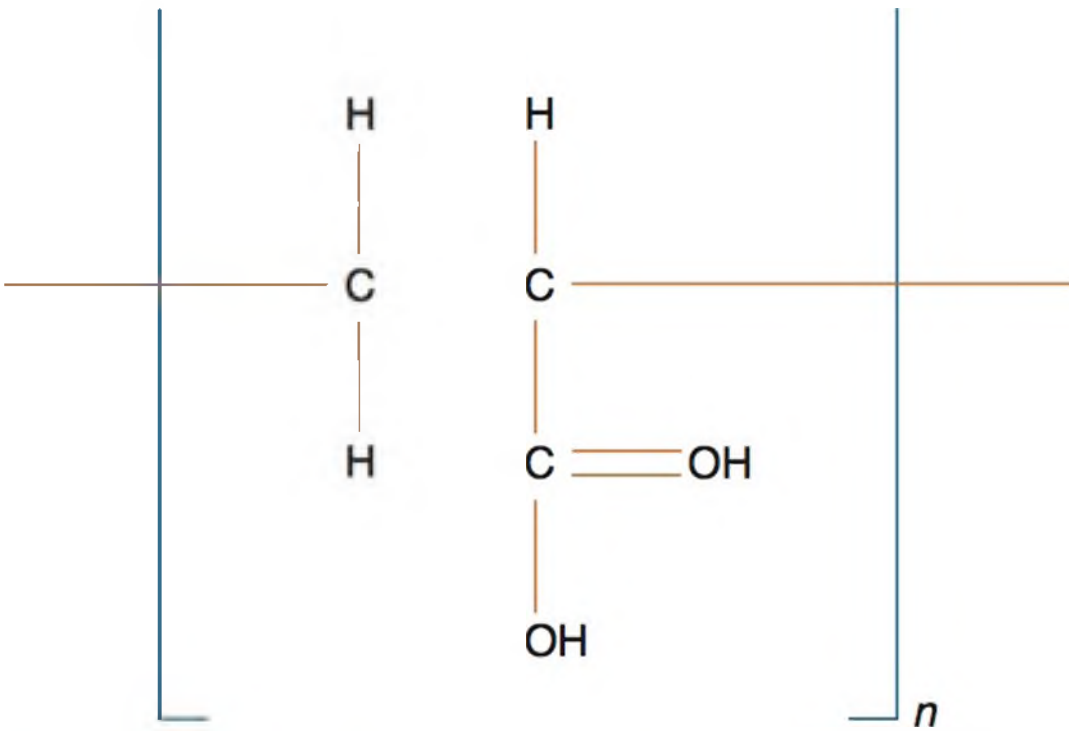


Figura 10.2 Monômero de ácido acrílico, formadores de polímeros de acrilato.

Tabela 10.1 Composição da formulação de um creme.		
Componente	Função	Concentração (%)
Fase 1		
Álcool cetearílico, álcool cetearílico etoxilado	Cera autoemulsionante não iônica	8,0
Álcool de lanolina acetilado (Crodalan LA®)	Emoliente	2,0
Óleo mineral	Emoliente	2,0
Óleo de castanha-do-pará	Emoliente	2,0
BHT	Antioxidante	0,05
Fase 2		
Água destilada	Solvente	qsp. 100
EDTA dissódico	Quelante	0,20
Fase 3		
Propilenoglicol	Umectante	3,0
Fenoxietanol e parabenos	Preservante	0,8

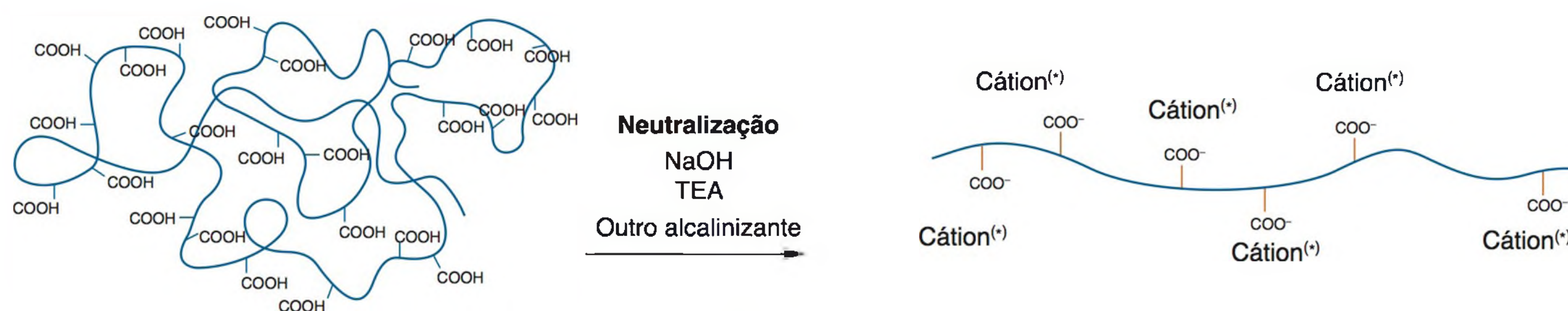


Figura 10.3 Neutralização de polímeros de acrilato.

entanto, devido às características, a veiculação de princípios ativos oleosos é limitada.

Os géis, por não apresentarem material lipídico, são muito utilizados em formulações para pele oleosa e acneica, como, por exemplo, compostos refrescantes, calmantes e hidratantes para a face e para o corpo.

■ Pomadas

As pomadas são preparações gordurosas e semissólidas, podem ser anidras ou conter apenas uma pequena quantidade de água e são utilizadas em formulações em que se desejam revestimento viscoso, adesão e oclusão da pele. Devido à composição oleosa, esse tipo de formulação apresenta poucos problemas de estabilidade e contaminação microbiana. No entanto, em relação a atributos sensoriais, os cremes são mais bem aceitos pelos consumidores.

As pomadas podem ser formuladas com bases de hidrocarbonetos, como, por exemplo, a vaselina, ou por óleos fixos de origem vegetal, como, por exemplo, os óleos de amêndoas, de milho ou de abacate. Há também formulações cuja base são os silicones, substâncias que apresentam propriedades similares às bases de hidrocarbonetos. Outra forma de veículo pode ser à base de absorção. Geralmente, são veículos anidros, que apresentam uma substância miscível com grupos polares, os quais funcionam como emulsificantes do tipo água em óleo (A/O) (p. ex., lanolina). As pomadas são utilizadas como veículos cosmecêuticos (p. ex., pomadas labiais).

■ Aerossóis

Os aerossóis são veículos escolhidos em algumas situações cujo objetivo é a facilidade de aplicação. Trata-se de um tipo de sistema de liberação muito utilizado para antitranspirantes e, atualmente, para protetores solares. O aerossol refere-se a uma suspensão de partículas líquidas ou sólidas em um gás, o que resulta na dispensação de um produto sob pressão.

■ Loções tônicas

As formulações comercializadas como loções tônicas são soluções ou suspensões que apresentam os princípios ativos incorporados a soluções aquosas, hidroglicólicas ou hidroalcoólicas. Esse tipo de formulação é comumente empregado em produtos para o tratamento da queda dos cabelos e antisseborreicos. Além disso, as loções tônicas são utilizadas quando veiculadas com ativos para formar soluções adstringentes para o tratamento da acne e o controle da oleosidade da pele.

■ Xampu

Os xampus são soluções ou suspensões com surfactantes em sua composição. A função primária de um xampu é a limpeza do cabelo, mas também é bastante utilizado para veicular substâncias ativas que têm como alvo o couro cabeludo. Nesse sentido, destina-se a tratar distúrbios, como a queda capilar e a seborreia, bem como a conferir brilho e melhorar a textura do cabelo.

Os xampus são formulações compostas majoritariamente por surfactantes e água. Portanto, podem apresentar dificuldade na estabilidade da incorporação de substâncias ativas oleosas e altas concentrações de ativos, e ocasionar desestabilização do sistema e perda da viscosidade.

■ Outros veículos cosmecêuticos

Existem outras formas de apresentação de produtos cosméticos e cosmecêuticos, como os sabonetes líquidos e em barra, os pós e as emulsões condicionadoras para os cabelos, que permitem a veiculação de substâncias ativas e se adequam às diversas finalidades de uso.

► Interação veículo e pele

A pele apresenta diferentes características de acordo com as regiões anatômicas, a etnia, a idade e as características que se relacionam às particularidades de cada tipo de pele. Essas diversas propriedades devem ser criteriosamente avaliadas para a determinação das características do veículo.

Entre essas propriedades, destacam-se as características clínicas da pele como oleosidade excessiva, pele sensível e atópica, pele xerótica, que requerem a formulação de veículos com propriedades adequadas às “necessidades” de cada tipo de pele.

No caso de formulações para a pele sensível ou atópica, torna-se necessário e desejável o desenvolvimento de formulações hipoalergênicas e não irritantes. Criar formulações para esse tipo de pele tem sido um desafio, e espera-se que tenham o mínimo de variedade de ingredientes possível e o máximo de grau de pureza. Os veículos não podem conter substâncias comumente alergênicas e irritantes e devem utilizar conservantes menos irritantes, uma vez que, em geral, apresentam baixo peso molecular e são moléculas biologicamente ativas, sendo, portanto, potenciais sensibilizantes.

No que se refere a peles que apresentam alta secreção de sebo (pele oleosa), os veículos utilizados devem apresentar menos conteúdo lipídico, com ingredientes não comedogênicos, uma vez que a aplicação de um veículo não adequado

poderia favorecer o desenvolvimento da acne, efeito indesejável para o cosmeceutico.

Matérias-primas oleosas, como, por exemplo, palmitato e miristato de isopropila, butil estearato, isoestearato de isopropila, estearato de isocetila e manteiga de cacau, são consideradas comedogênicas. Portanto, devem ser evitadas nesse tipo de formulação. Alternativas interessantes são os emolientes não comedogênicos, como o esqualeno e o óleo de macadâmia.

A pele seca ou xerótica pode apresentar a função de barreira prejudicada. Então, o uso de veículos que auxiliem na melhora dessa funcionalidade e que possuam alto poder de hidratação é interessante.

Nos dias atuais, a indústria cosmética e a dermatológica consideram a caracterização dos tipos de pele para fornecer o produto adequado ao consumidor. Além da escolha dos princípios ativos corretos e apropriados para o tratamento, o veículo correto é de extrema importância para o sucesso do tratamento e para a satisfação do consumidor ou paciente.

Esse cuidado especial na formulação de veículos também é considerado para diferentes regiões anatômicas do corpo. Um exemplo claro é a diferença de um veículo de um produto para a área dos olhos, o qual deve ser produzido de acordo com a formulação para peles sensíveis e, além dos padrões para formulação de uso tópico, deve ser considerada a ausência de perigo no caso de as formulações atingirem os olhos.

► Interação veículo e substâncias ativas | Incompatibilidades

Os diferentes princípios ativos existentes apresentam características físicas e químicas específicas, que devem ser observadas para os ativos compostos de misturas complexas, como os extratos vegetais. Assim, considerando que esses ativos serão veiculados em formulações cosmeceuticas, é preciso saber quais serão as interações com os ingredientes do veículo em que são adicionados.

As principais causas de incompatibilidade descritas decorrem do caráter iônico das matérias-primas, do pH da formulação, da solubilidade e da instabilidade de princípios ativos, no que se refere a sofrer reações e formar produtos de degradação.

Uma característica importante é o caráter iônico do princípio ativo. Quando o ativo apresenta carga positiva ou negativa na molécula, pode ter incompatibilidade com veículos que também possuam características iônicas.

Um exemplo de incompatibilidade dessa natureza está na incorporação do 2-fosfato-L-ascorbila magnésio em géis formados com polímero carboxivinílico, que possui características ácidas e forma a rede polimérica mediante alteração do pH. Assim, a adição desse derivado de vitamina C em um gel desfaz a rede polimérica, ocasionando a perda de viscosidade e inviabilizando, conseqüentemente, o uso desses ingredientes em conjunto.

Outro tipo de incompatibilidade muito comum refere-se ao pH de estabilidade de princípios ativos. Os princípios ativos ácidos, como os α -hidroxiácidos, o ácido retinoico e outras substâncias cujo pH de estabilidade é ácido, requerem a veiculação em formulações com pH baixo. Torna-se, assim, impossível a incorporação de ativos ácidos em géis formados por

polímero carboxivinílico, que formam a rede polimérica em pH acima de 5,5. Nesse caso, são desejáveis ingredientes não iônicos, estáveis em uma ampla faixa de pH, como a hidroxietilcelulose.

Existem princípios ativos que apresentam alta instabilidade e facilidade de sofrer reações indesejadas, como oxidação e hidrólise. Esse fato pode ocasionar a perda da eficácia e originar produtos de degradação tóxicos. Nessas situações, é interessante a encapsulação dos ativos, tornando mais protegido e estável. Há também algumas estratégias de formulação do veículo que podem auxiliar na estabilidade de ativos que apresentam problemas dessa espécie.

No caso de ativos suscetíveis à oxidação, é interessante o uso de veículos com compostos antioxidantes e quelantes, que podem prevenir essas reações. Essa situação é muito comum quando se utilizam extratos vegetais em formulações cosmeceuticas. Em relação a princípios ativos que sofrem hidrólise, uma estratégia é o uso de veículos anidros, como as pomadas, formulados à base de óleos ou silicones, evitando que essas reações ocorram.

Outro fator importante a ser considerado é a solubilidade dos princípios ativos no veículo. Matérias-primas oleosas, como a vitamina E, por exemplo, não podem ser adicionadas diretamente em um gel hidrofílico, sendo necessária a adequação do veículo para permitir a condução desse ativo.

► Veículo: eficácia e segurança

A interação entre os ingredientes do veículo e os princípios ativos, bem como os próprios efeitos do veículo sobre a pele, podem influenciar decisivamente a eficácia e a segurança de um produto cosmeceutico. É importante destacar que produtos (terapêuticos) com diferentes finalidades possuem regiões-alvo diversas e que a composição do veículo pode ser determinante para atingi-las.

Em relação a formulações de uso tópico, de maneira geral, destacam-se as diferentes camadas da pele que funcionam como alvos terapêuticos e cosméticos. Assim, para os cuidados com a superfície da pele, utilizam-se cosméticos (maquiagem, formadores de filme, protetores solares etc.), repelentes de insetos, antimicrobianos e antifúngicos. Esse tipo de tratamento tem como objetivo a não permeação das substâncias aplicadas.

Outras formas de tratamento incluem a interação com a camada córnea e relacionam-se à emoliência e à atuação no processo de queratinização, como, por exemplo, os queratolíticos. Nesse caso, espera-se que essas substâncias não atinjam a epiderme viável, por agirem na camada mais externa da pele, diferentemente de fármacos, como anti-inflamatórios, anestésicos, antipruriginosos, agentes citotóxicos e imunossupressores, que têm como regiões-alvo a epiderme viável e a derme.

Além disso, há situações em que se utilizam substâncias cuja região-alvo são os apêndices da pele, como as glândulas e o folículo piloso. O fármaco minoxidil, por exemplo, age no folículo piloso, para o tratamento de calvície, e os sais de alumínio atuam no bloqueio das glândulas sudoríparas.

A pele apresenta uma estrutura complexa, protege o corpo no meio externo e é composta por diversas camadas, com diferentes funções e características. Com a aplicação de formulações sobre essa superfície, tais produtos entrarão em contato com a camada superior, o estrato córneo. Devido à constitui-

ção dessa parte, a formulação poderá não penetrar na pele e não ter efeito em outras camadas.

Várias características do próprio princípio ativo, tais como o peso molecular, a constante de dissociação, a solubilidade e o coeficiente de partição ($\log P$), interferem na estabilidade, na permeação do ativo e, conseqüentemente, na eficácia de um produto. Assim, a interação desse princípio ativo com o veículo, ou seja, com o meio em que está, também poderá influenciar o efeito do produto.

A título de exemplo, destacam-se os ativos que apresentam ação nas camadas mais profundas da pele. Nesse sentido, são necessárias a permeação do produto pelo estrato córneo e a utilização de um veículo que facilite a solubilidade do ativo. Além disso, deve-se ter um pH em que prevaleça a forma não ionizável ou que tenha efeito oclusivo, favorecendo, assim, a penetração cutânea.

Vários estudos demonstraram a influência do veículo na permeação e, conseqüentemente, na eficácia de formulações dermatológicas. Considerando a presença de princípios ativos e de um efeito esperado do cosmecêutico, a composição do veículo pode facilitar, ou não, a permeação de substâncias na pele. Dessa forma, influenciam-se a eficácia e a segurança do produto. Nesse contexto, a estruturação do veículo deve ser viável à finalidade proposta.

No desenvolvimento de formulações fotoprotetoras, por exemplo, é muito importante que se escolham matérias-primas no veículo que dificultem a permeação dos filtros solares utilizados, uma vez que o efeito esperado desses produtos é apenas na superfície da pele. Outra consideração relevante nesse tipo de formulação é a presença de substâncias que garantam a hidrorresistência e que auxiliem a fotoestabilidade dos filtros.

Em estudo realizado por Montenegro *et al.* (2011), verificou-se a permeação *in vitro* e *in vivo* de octila metoxicinamato, substância veiculada em diversas microemulsões formuladas com diferentes balanços entre surfactantes e cossurfactantes. As características lipofílicas dos surfactantes foram analisadas, e verificou-se que houve influência na permeação das substâncias de acordo com a lipofilicidade, a estrutura e o tipo de surfactante utilizado nas formulações. Estudos de avaliação da permeação de filtros são de grande importância, uma vez que o desenvolvimento racional de formulações fotoprotetoras deve considerar a não permeação e, portanto, a maior segurança dos filtros.

Por outro lado, há substâncias, como o retinol, em que há interesse de permeação para obter o efeito desejado. Na pesquisa de Förster *et al.*, a permeação do retinol adicionado em diferentes tipos de veículos foi avaliada em um estudo *in vivo*, com microscopia confocal Raman, e em um estudo de per-

meação *in vitro*. Nesse último estudo, o retinol veiculado em soluções apresentou maior permeação em relação às emulsões. Além disso, a característica do grupo polar do surfactante utilizado na emulsão também interfere na permeação.

Estudos acerca da influência do veículo na eficácia clínica de retinoides foram realizados por Maia Campos *et al.* (2008). Esses autores observaram que os retinoides, quando veiculados em nanoemulsões, apresentaram eficácia superior, em comparação a outros veículos tradicionais no que diz respeito às propriedades mecânicas da pele, à viscoelasticidade e à anisotropia.

O desenvolvimento recente de novas tecnologias, além da elucidação e do estudo da biologia da pele, permite um avanço na biodisponibilidade de ativos e nos novos métodos de liberação de substâncias. Assim, há esforços para a criação de formulações que permitam uma quantidade considerável e efetiva do ativo no tecido-alvo, aprimorando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais.

Em estudo realizado por Tadini *et al.* (2009), foram avaliados os efeitos de formulações com ou sem dimetilaminoetanol (DMAE), por ensaios clínicos e pré-clínicos. Pela avaliação histométrica, foi possível observar que o veículo e a formulação com o princípio ativo aumentaram a espessura da epiderme (Figura 10.4). Notou-se, ainda, um aumento da espessura da derme para a formulação que continha DMAE.

Além disso, pelos resultados do estudo clínico, após oito semanas de aplicação de formulações contendo ou não ativos, houve aumento de hidratação do estrato córneo (Figura 10.5) das voluntárias. Com esse resultado, o veículo apresentou, da mesma forma, efeito hidratante, uma vez que também foi capaz de aumentar a espessura da epiderme e o conteúdo aquoso do estrato córneo. Também se indicou a importância do veículo para a eficácia da formulação estudada, uma vez que, além de proporcionar efeitos na pele, auxiliou na eficácia do princípio ativo, que teve efeito na derme.

► Formulação sensorial e percepção de eficácia

As características sensoriais do veículo são determinantes para a aceitabilidade do produto pelo consumidor. Nesse aspecto, além da natureza previamente discutida, é de fundamental importância o desenvolvimento de uma formulação com propriedades sensoriais que se adéquem à finalidade de uso proposta e ao perfil do consumidor ou paciente.

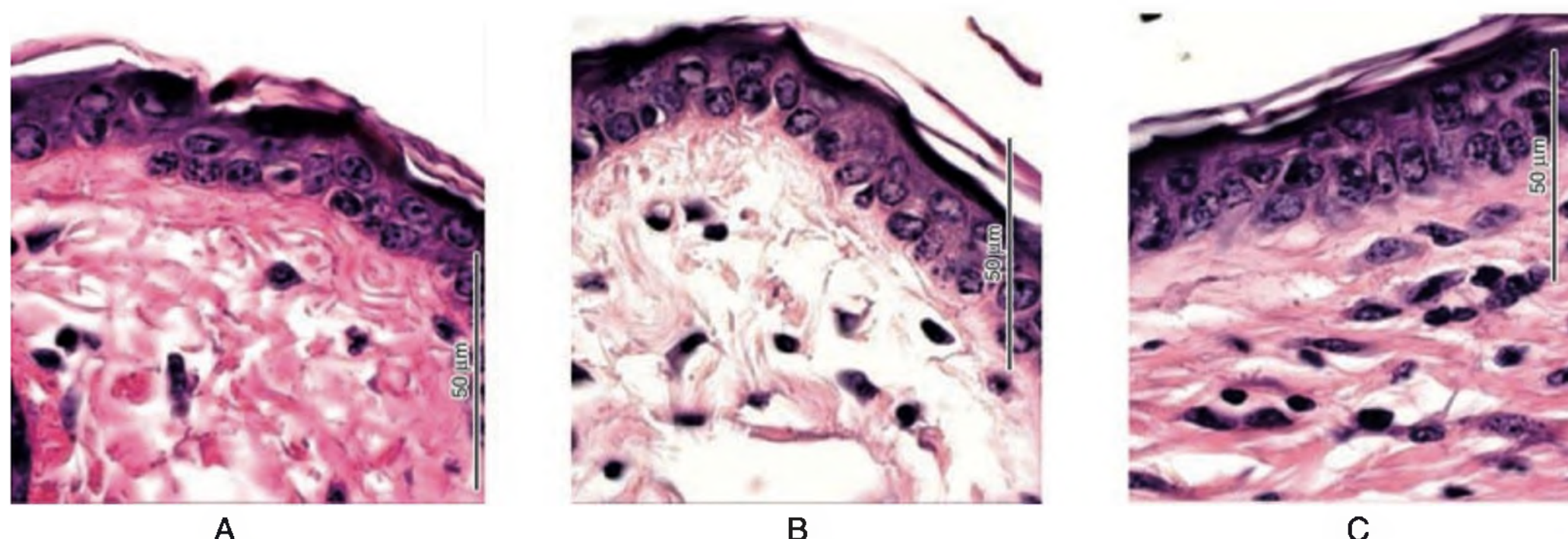


Figura 10.4 Fotomicrografia da epiderme de camundongos *hairless*, coloração hematoxilina-eosina. (A) controle – sem tratamento; (B) veículo; (C) veículo + DMAE.

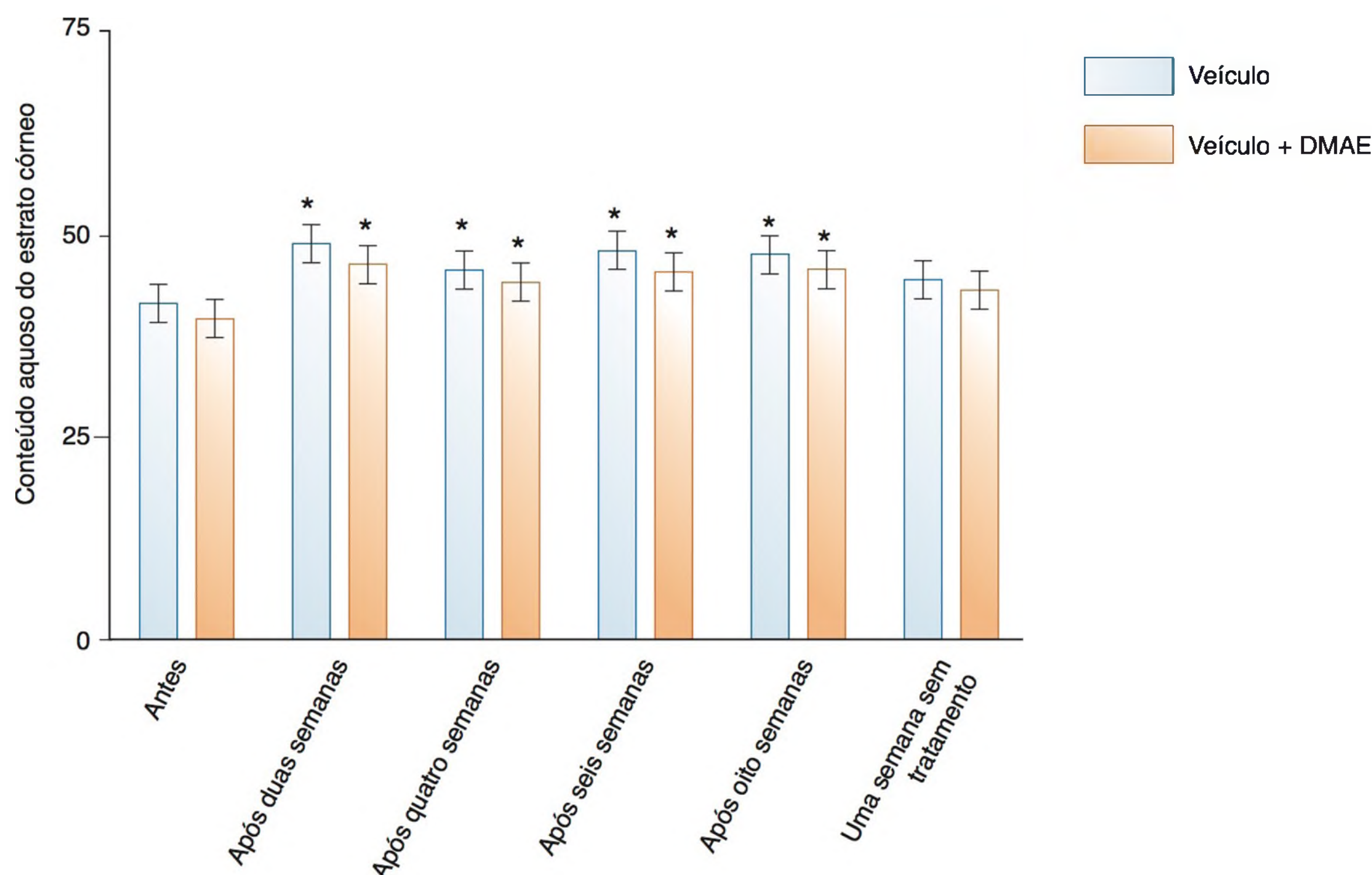


Figura 10.5 Conteúdo aquoso do estrato córneo antes e após aplicação das formulações (veículo e veículo + DMAE) nos antebraços. O conteúdo aquoso do estrato córneo também foi medido após uma semana de aplicação das formulações. * Significativo em relação aos valores basais ($p < 0,05$).

No caso de formulações para os cuidados da pele, é essencial que o produto apresente espalhabilidade apropriada e sensação ao toque agradável e não seja pegajoso. Em casos específicos, é interessante a sensação de refrescância, toque seco e aveludado.

Devido à abundância de produtos no mercado, cada vez mais, os cosmeceuticos contam com características sensoriais agradáveis para conquistar o consumidor-alvo, o que pode influenciar na frequência e na quantidade aplicada do produto – fatores determinantes para o sucesso do tratamento.

Um aspecto interessante a ser discutido é a importância das propriedades sensoriais do veículo na aplicação de produtos para a face. Em estudo com voluntárias com pele oleosa, foram avaliados os efeitos clínicos, o sensorial e a percepção de eficácia de dois tipos de veículos, um gel e um creme-gel. O polímero empregado na formulação do gel foi a hidroxiethylcelulose, e o creme-gel utilizado consiste em uma emulsão à base de álcool cetílico, álcool estearílico e álcool behenílico, estabilizada pelo polímero hidroxietilcelulose.

Após a aplicação do gel e do creme-gel na face, as voluntárias atribuíram notas relacionadas aos parâmetros sensoriais e à percepção de eficácia. Os resultados referentes ao primeiro quesito, como, por exemplo, sensação ao toque, hidratação e sensação após cinco minutos, estão demonstrados na Figura 10.6. Após uma hora de aplicação do produto, as voluntárias reavaliaram os produtos quanto ao segundo requisito: hidratação, melhora na textura e sensação de firmeza. Os resultados desse último parâmetro estão na Figura 10.7.

De acordo com as notas atribuídas pelas voluntárias, o creme-gel apresentou melhores características sensoriais relacionadas a parâmetros como sensação ao toque e hidratação. Além disso, no que diz respeito à percepção de eficácia, observou-se melhor avaliação quanto aos parâmetros hidratação

e textura da pele. Desse modo, observa-se que, em relação a parâmetros sensoriais, o creme-gel estudado é mais adequado para a veiculação de ativos para pele oleosa.

Assim, o estudo mencionado demonstra que a formulação em gel, apesar de muito indicada para peles oleosas, pode apresentar desvantagens em relação a atributos sensoriais, quando comparada a formulações mais complexas, como creme-gel, que possibilitam maior hidratação e melhor sensação ao serem aplicadas na pele. É importante conhecer as preferências do consumidor-alvo, para a escolha do melhor veículo.

Considerando a possibilidade de formular veículos mais complexos com melhores efeitos sensoriais e de tentar surpreender o consumidor, o desenvolvimento de matérias-primas com a finalidade de aprimorar o sensorial de produtos cosmeceuticos vem crescendo notoriamente. Além disso, o mercado recebe muitas novidades relacionadas a matérias-primas, como silicones, pós-modificadores de sensorial e emolientes.

Um aspecto interessante são os ingredientes que, adicionados ao veículo, permitem um disfarce óptico da formulação na pele. Portanto, esse tipo de formulação contém os princípios ativos com atividade terapêutica e o disfarce óptico de rugas e poros, bem como auxilia na percepção de eficácia pelo consumidor ou paciente.

Além do sensorial tátil, são importantes os sensoriais olfatório e visual para a aceitação do produto pelo consumidor ou paciente, fatores que influenciam diretamente a aceitabilidade do produto.

A avaliação sensorial é uma etapa fundamental do desenvolvimento de produtos cosméticos e cosmeceuticos. As características sensoriais do veículo devem atender a todos os atributos, para que se chegue ao efeito esperado do produto cosmeceutico.

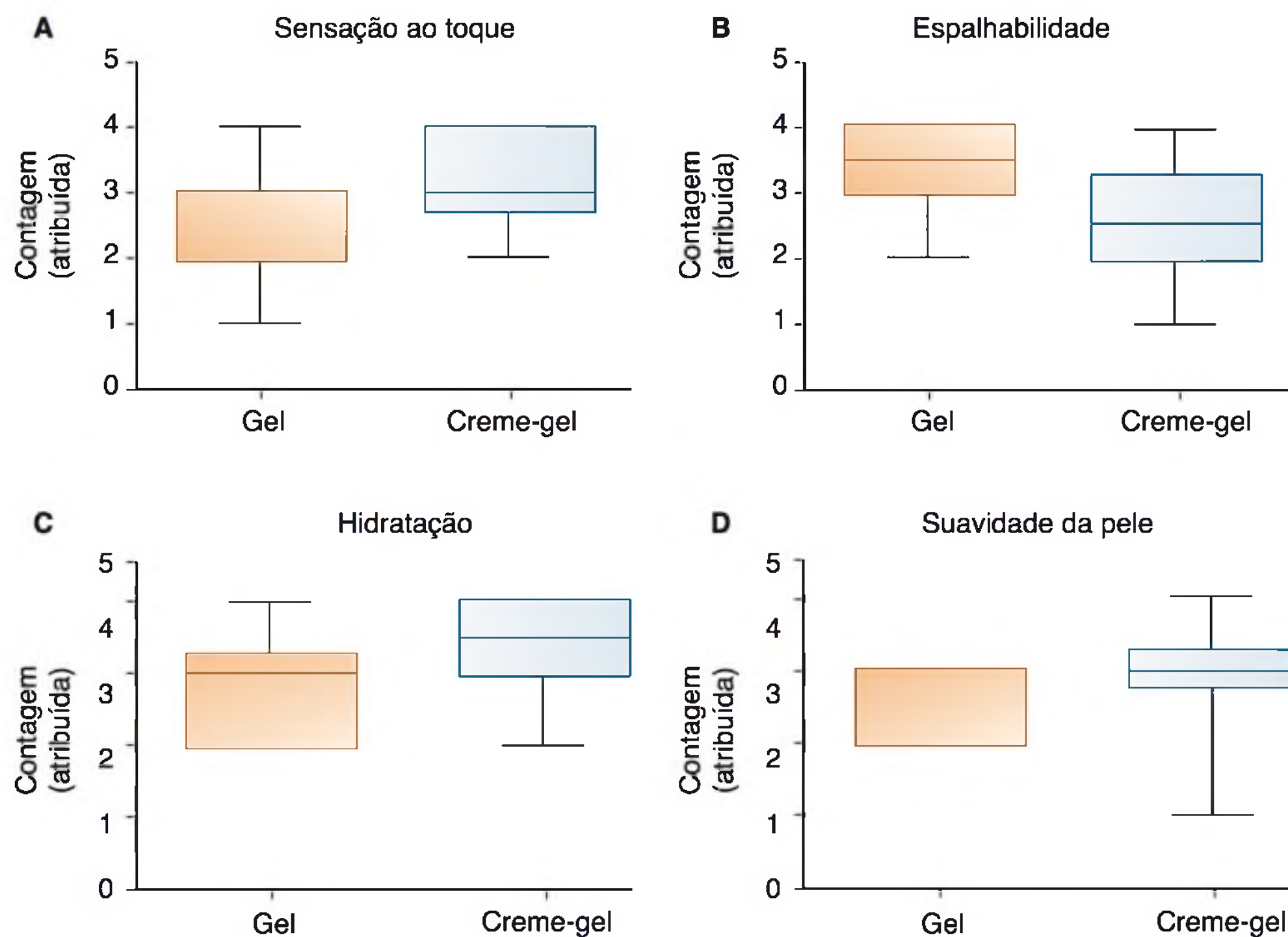


Figura 10.6 Avaliação sensorial de dois veículos (gel e creme-gel) em relação aos parâmetros: (A) sensação ao toque; (B) espalhabilidade; (C) hidratação; e (D) suavidade da pele.

► Desenvolvimento tecnológico de veículos cosmecêuticos

Os produtos cosmecêuticos acompanharam a evolução tecnológica com o lançamento de produtos inovadores, os quais prometem multifuncionalidade e eficácia na região-alvo ativa.

Assim, várias tecnologias aplicadas em produtos farmacêuticos também são utilizadas para produtos cosméticos e cosmecêuticos. Entre elas, destacam-se a veiculação de ativos em vesículas, como os lipossomas, e o uso de sistemas particulados.

Em relação ao desenvolvimento do veículo, ressalta-se o interesse no desenvolvimento de emulsões, utilizando recursos tecnológicos inovadores que proporcionem benefícios de grande interesse em produtos cosmecêuticos. Nesse aspecto,

podemos destacar as microemulsões, os cristais líquidos, as nanoemulsões e as emulsões múltiplas.

■ Microemulsões

As microemulsões são dispersões de óleo e água estáveis, transparentes, compostas por um filme interfacial de moléculas de surfactantes, as quais permitem a formação de gotículas de diâmetro menor que 100 nm.

Portanto, o que diferencia essa emulsão das convencionais é o tamanho da partícula na fase interna, fato que ocasiona várias “consequências” em relação aos atributos sensoriais, e a estabilidade, que influenciará na eficácia da formulação.

Nessas emulsões, o ativo é solubilizado nas vesículas e está disponível para absorção imediata, em geral, de modo mais rápido e eficaz. Alguns estudos relatam que o uso de microemulsões pode melhorar a *performance* de produtos cosméticos.

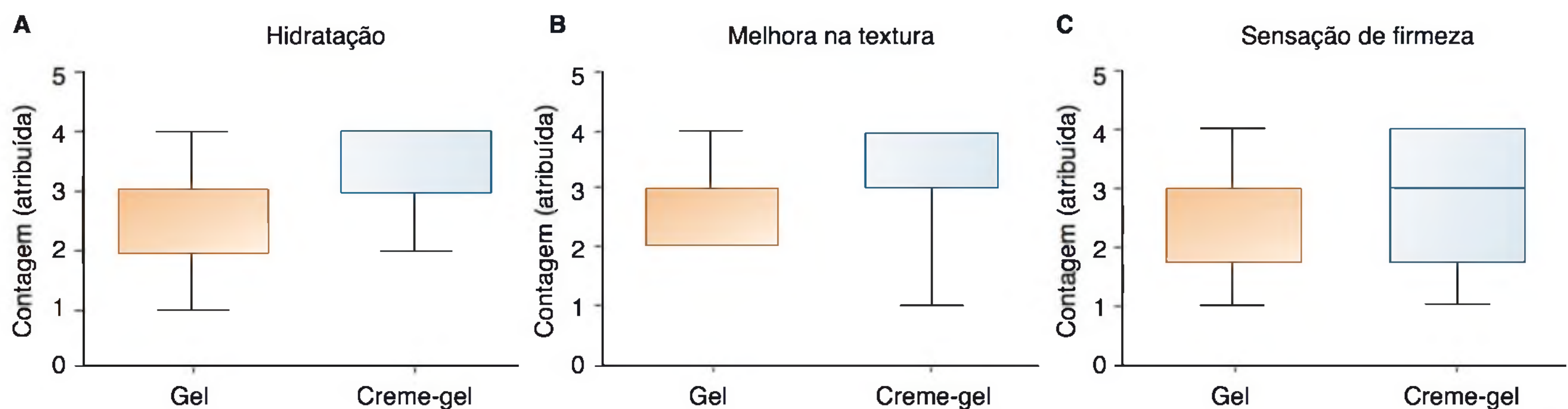


Figura 10.7 Avaliação de percepção de eficácia de dois veículos (gel e creme-gel) em relação aos parâmetros: (A) hidratação; (B) melhora na textura; e (C) sensação de firmeza.

cos, com a eficácia de ativos como a vitamina E e o palmitato de ascorbila. Além disso, demonstram a vantagem desse tipo de veículo para determinados tipos de formulações.

■ Nanoemulsões

As nanoemulsões são formadas por gotículas muito pequenas, em geral menores que 300 nm. Diferentemente das microemulsões, formadas de maneira espontânea, as nanoemulsões requerem tecnologia avançada para o preparo e a obtenção. Depois de formuladas, são estáveis, uma vez que o processo de desestabilização é muito lento.

Assim, as nanoemulsões fornecem diversas vantagens em veículos, como a formulação de veículos transparentes, com sensorial agradável e um toque leve, não oleoso. Esses tipos de formulações facilitam a penetração de ingredientes ativos lipossolúveis. Além disso, as nanoemulsões são estudadas como emolientes, em relação à capacidade de reduzir a perda transepidérmica de água, e são um tipo de veículo muito utilizado no mercado para produtos antienvhecimento.

■ Cristais líquidos

Os cristais líquidos são preparações em um estado intermediário de transição térmica do sólido para o líquido. As emulsões constituídas de cristais líquidos são veículos de grande interesse para as indústrias farmacêuticas e cosmecêuticas, pois fornecem algumas vantagens, como o aumento da solubilidade e a maior estabilização química de princípios ativos, além de permitir a sustentação e o controle da liberação dos ativos.

Em estudo realizado sobre a influência do veículo na penetração cutânea da vitamina A, Maia Campos *et al.* (1994) demonstraram que a formulação elaborada com fosfolipídios, cuja microestrutura continha cristais líquidos, favoreceu, de modo significativo, a penetração da vitamina A na pele. Assim, a adição dos cristais na formulação também é importante para melhorar a eficácia do produto.

■ Emulsões múltiplas

Emulsões múltiplas são sistemas designados de “emulsões de emulsões”, nos quais as gotículas da fase dispersa também apresentam gotículas menores dispersas dentro delas. Essas emulsões podem ser de dois tipos:

- Emulsões água em óleo em água (A/O/A), nas quais a fase interna, oleosa, tem gotículas de água dispersas em seu interior.
- Emulsões óleo em água em óleo (O/A/O), nas quais a fase interna, aquosa, tem gotículas de óleo dispersas em seu interior.

Esses tipos de emulsão são vantajosos, uma vez que veiculam componentes incompatíveis e instáveis, dispersam ativos hidrofílicos e lipofílicos nas diferentes fases e garantem a liberação modificada ou controlada do princípio ativo.

► Conclusão

De acordo com o que foi apresentado neste capítulo, todos os esforços para o desenvolvimento dos veículos cosmecêuti-

cos resumem-se em considerar, com acuidade, quatro pontos principais: eficácia, segurança, estabilidade e sensorial do produto cosmecêutico.

Sabendo que as tendências e as perspectivas para os cosmecêuticos devem atender a esses quatro parâmetros, a formulação de um veículo constitui-se em uma pesquisa detalhada, de modo que a escolha dos componentes e da compatibilidade entre eles seja criteriosa. Assim, o produto resultante deve ter uma boa relação risco – benefício e ser inovador do ponto de vista tecnológico. Tendo isso em vista, o veículo não é um simples carreador de substâncias ativas na formulação, mas um determinante para a qualidade do produto cosmecêutico.

Independentemente do uso de tecnologias avançadas, de ingredientes tradicionais ou inovadores, de formulação simples com poucos ingredientes ou complexa, o desempenho do veículo é aferido pela adequação quanto à finalidade de uso proposta e à avaliação do custo-benefício de cada situação. Assim, os grandes esforços que envolvem o desenvolvimento de veículos cuidadosamente desenhados para determinada indicação de uso consideram os princípios ativos de escolha, o tipo de pele a ser aplicado e a região-alvo, uma vez que a escolha do veículo adequado é tão importante quanto a definição dos princípios ativos para a finalidade proposta do cosmecêutico.

Portanto, o veículo é a razão de existir de um cosmecêutico, visto que tem papel determinante na hidratação e na proteção da pele, prevenindo diferentes alterações cutâneas e mantendo a eudermia.

► Bibliografia

- Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and Microemulsions: Clarifications of the Critical Differences. *Phar Res.* 2011; 28:978-85.
- Barata EAF. *A cosmetologia*. Lisboa: Escher; 1991.
- Barry B. Liberação transdérmica de fármacos. In: Aulton ME, editor. *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed; 2005, 504-36.
- Bezerra SV, Rebello T. *Guia de produtos cosméticos*. São Paulo: SENAC; 1996.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol.* 2009; 27:435-45.
- Buhse L, Kolinski R, Westenberger B, Wokovich A, Spencer J, Chen CW *et al.* Topical drug classification. *Int J Pharm.* 2005; 295:101-12.
- Draelos ZD. Formulation for special populations. In: Draelos ZD, Thaman LA. *Cosmetic formulation of skin care products*. New York: Taylor & Francis Group; 2006, 27-34.
- Draelos ZD. Special considerations in eye cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001; 19:424-30.
- Dal Belo SE, Gaspar LR, Maia Campos PM, Marty JP. Skin penetration of epigallocatechin-3-gallate and quercetina from green tea and *Ginkgo biloba* extracts vehiculated in cosmetic formulations. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22:299-304.
- Draelos ZD. Cutaneous Formulation Issues. In: Draelos ZD, Thaman LA. *Cosmetic formulation of skin care products*. New York: Taylor & Francis Group; 2006, 3-26.
- Epstein H. Cosmetics: a historical review. 2009; 27:453-60.
- Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Brasília: Fiocruz, 2010.
- Förster M, Bolzinger MA, Ach D, Montagnac G, Briançon S. Ingredients tracking of cosmetic formulations in the skin: a confocal raman microscopy investigation. *Pharm Res.* 2011; 28:858-72.
- Gloor M. How do dermatological vehicles influence the horny layer? *Skin Pharmacol Physiol.* 2004; 17:267-73.
- Gorcea M, Laura D. Evaluating the physiochemical properties of emollient esters for cosmetic use. *Cosmetics & Toiletries.* 2010; 125:26-33.
- Grégoire S, Ribaud C, Benech F, Meunier JR, Garrigues-Mazert A, Guy RH. Prediction of chemical absorption into and through the skin from cosmetic and dermatological formulations. *Br J Dermatol.* 2009; 160:80-91.
- Guaratini T, Gianeti MD, Maia Campos PMBG. Stability of cosmetic formulations containing esters of Vitamins E and A. *Int J Pharm.* 2006; 327:12-6.
- Andrade JP, Wagemaker TAL, Mercúrio DG, Maia Campos PMBG. Importance of the composition of the formulations on clinical effectiveness in oily skin.

- Maia Campos PMBG. Bases dermocosméticas. *Rev Cosm e Med Est.* 1994; 2:332-5.
- Maia Campos PMBG, Andrade JP, Wagemaker TAL, Mercúrio DG. Importance of the composition of the formulations on clinical effectiveness in oily skin. *8th International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP)*, 2011.
- Maia Campos PMBG, Benetton AS, Eccleston GM. Vitamin A skin penetration studies of some vehicles currently used. *Cosmetics & Toiletries.* 1998; 113:69-72.
- Maia Campos PMBG. Influence of the vehicle on the clinical efficacy of retinoids. To be submitted for publication.
- Montenegro L, Carbone D, Paolino R, Drago AH. *In vitro* skin permeation of sunscreen agents from O/W emulsions. *Int J Cosmet Sci Science.* 2008; 30:57-65.
- Montenegro L, Carbone C, Puglisi G. Vehicle effects on *in vitro* release and skin permeation of octylmethoxycinnamate. *Int J Pharm.* 2011; 405:162-8.
- Nasir A. Nanotechnology and dermatology: part I – potential of nanotechnology. *Clin Dermatol.* 2010; 28:458-66.
- Nguyen SH, Dang TP, Maibach HI. Comedogenicity in rabbit: some cosmetic ingredients/vehicles. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007; 26:287-92.
- Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application Update. *Int J Cosmet Sci.* 2008; 30:19-33.
- Prista LN, Bahia MFG, Vilar E. *Dermofarmácia e cosmética - I volume*. Porto: Gráfica Maiadouro-Maia; 1992.
- Rieger MM (editor), Harry RG (author). *Harry's cosmeticology*. New York: Chemical Publishing Co, 2000.
- Schiemann Y, Wegmann M, Lerscha P, Heislerb E, Farwicka M. Polar emollients in cosmetic formulations enhance the penetration and biological effects of phytosphingosine on skin. *Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp.* 2008; 331:103-7.
- Segura JH, Camargo Junior FB, Bagatin E, Maia Campos PMBG. Influence of thermal water and its oligoelements in the stability and efficacy of dermocosmetics formulations. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010; 2:11-7.
- Stüttgen G. Historical observations. *Clin Dermatol.* 1996; 14:135-42.
- Tadini KA, Maia Campos PMBG. *In vivo* skin effects of a dimethylaminoethanol (DMAE) based formulation. *Pharmazie.* 2009; 64:818-22.
- Thao P, Howard I. Factors to be considered in the evaluation of bioavailability and bioequivalence of topical formulations. *Skin Pharmacol.* 1992; 5:129-45.
- Touitou E, Godin B. Skin nonpenetrating sunscreens for cosmetic and pharmaceutical formulations. *Clin Dermatol.* 2008; 26:375-9.
- Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Effects of various vehicles on skin hydration *in vivo*. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22:128-30.
- Wiren K, Frithiof H, Sjoqvist C, Loden M. Enhancement of bioavailability by lowering of fat content in topical formulations. *Br J Dermatol.* 2009; 160:552-6.
- Wiechers JW. Influence of formulation design on the clinical performance of topically applied formulations. In: *Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development therapeutic and novel approaches*. New York: Informa Healthcare; 2008, 325-38.
- Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001; 19:502-15.

Excelência no Manejo de Matérias-primas Cosmecêuticas

Flávio Bueno Jr.

Gislaine Ricci Leonardi

- Introdução, 90
- Escolha de matérias-primas, 90
- Produção magistral, 90
- Fases do desenvolvimento de produtos cosmecêuticos, 90
- Produção industrial | Transposição de escala, 92
- Evolução dos estudos de estabilidade dos produtos, 92
- Conclusão, 94
- Bibliografia, 95

► Introdução

Os cosméticos e cosmecêuticos são formulados utilizando-se matérias-primas apropriadas e em concentrações adequadas. Algumas delas foram, inicialmente, introduzidas para uso na indústria farmacêutica e, em seguida, para esses dois segmentos.

Sabe-se que, hoje, são utilizadas mais de 13 mil matérias-primas sob mais de 30 mil diferentes denominações comerciais. Isso porque algumas delas podem ser encontradas com diferentes denominações comerciais. Por exemplo, a mistura dos conservantes fenoxietanol e parabenos é bastante empregada nos cosméticos e cosmecêuticos e, no âmbito comercial, pode ser encontrada com diferentes nomes comerciais (p. ex., Phenonip®, Chemynol®, Phenova® etc.).

O mesmo acontece com os filtros solares. O octocrileno, p. ex., é o nome químico de um filtro solar que pode ser encontrado com diferentes nomes comerciais, como Eusolex OCR® (Merck), Parsol 340® (Roche), Neo Heliopan Type 303® (Haarmann & Reimer), Escalol 597® (ISP) e Uvinul N 539® (BASF).

Hoje, a legislação cosmética dispõe de lista positiva (substâncias que podem ser utilizadas nas fórmulas) e lista negativa (substâncias que não podem constar nas fórmulas). Há, também, restrições quanto ao uso de certas substâncias e apresentações em produtos para uso infantil.

O conhecimento de exemplos de algumas normas é bastante importante para quem desenvolve ou prescreve os produtos cosmecêuticos.

► Escolha de matérias-primas

Com a evolução tecnológica novas matérias-primas foram introduzidas nas farmácias magistrais e nas indústrias cosméticas. Como consequência disso, houve um aumento não só da expectativa de eficácia das formulações, como também do número de prescrições magistrais.

Nesse contexto, surge a importância de o médico prescritor conhecer cada matéria-prima, suas concentrações eficazes, suas incompatibilidades, seus possíveis efeitos adversos e suas possíveis interações.

Assim, o conhecimento das matérias-primas é imprescindível para quem quer prescrever tais produtos. É o passo inicial para quem deseja alcançar sucesso com suas prescrições. Entre as matérias-primas mais empregadas em produtos para pele, têm-se como exemplos: óleos, conservantes, agentes espessantes, tensoativos, umectantes, ativos (vitaminas, proteínas, α -hidroxiácidos) etc. (Tabela 11.1).

► Produção magistral

O setor magistral permite a elaboração de um produto personalizado. Diante disso, na dermatologia, é muito comum a prescrição magistral a fim de se personalizar o tratamento. Uma prática comum é prescrever uma formulação acrescida de ácido em concentração baixa e, depois, em prescrições futuras, aumentar aos poucos essa concentração. Também é

comum a prescrição dermatológica em que se associam a uma mesma fórmula 3 ou até mais ativos diferentes.

Porém, é muito importante que se avalie a compatibilidade das substâncias prescritas em uma mesma formulação. Por exemplo, filtro solar e ativo anticelulite não combinam em uma mesma prescrição, uma vez que o filtro solar deve ficar retido na camada córnea, enquanto o ativo contra celulite deve alcançar camadas profundas da pele.

Outro exemplo de incompatibilidade seria ácido glicólico com gel de carbopol. O gel de carbopol é pH dependente; portanto, só apresenta viscosidade adequada em pH próximo de 7. Por outro lado, o ácido glicólico apresenta pH baixo, o que ocasionaria alteração de viscosidade do gel de Carbopol 940®. Logo, o ácido glicólico, em geral, é veiculado em gel não iônico, como gel de Natrosol® (hidroxietilcelulose), que não é pH dependente.

Além disso, sabe-se que, para preparar uma formulação, na maioria das vezes é necessária a junção de ativos mais adjuvantes, os quais são importantes para a estabilidade (química, física e microbiológica) da formulação final e para o bom sensorial da mesma. Logo, são vários componentes reunidos em um único produto. Assim, existe a possibilidade de que esses componentes reajam entre si, bem como de que ocorra uma incompatibilidade.

Tanto o médico como o farmacêutico precisam conhecer as matérias-primas da formulação para evitar incompatibilidades, as quais não acontecem apenas na área cosmética ou dermatológica. O uso simultâneo de dois medicamentos já é o suficiente para ocasionar incompatibilidade. É o que acontece, p. ex., quando se administra ranitina em concomitância com cetoconazol. Essa associação ocasiona diminuição da absorção do cetoconazol portanto deve ser evitada.

Assim, se por um lado o prescritor precisa saber o que prescreve, o farmacêutico da farmácia de manipulação também deve ser um profissional muito qualificado, pois precisa garantir a qualidade de seu trabalho em todo o processo, desde o fornecedor até o produto final.

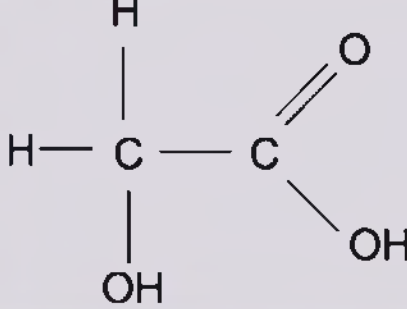
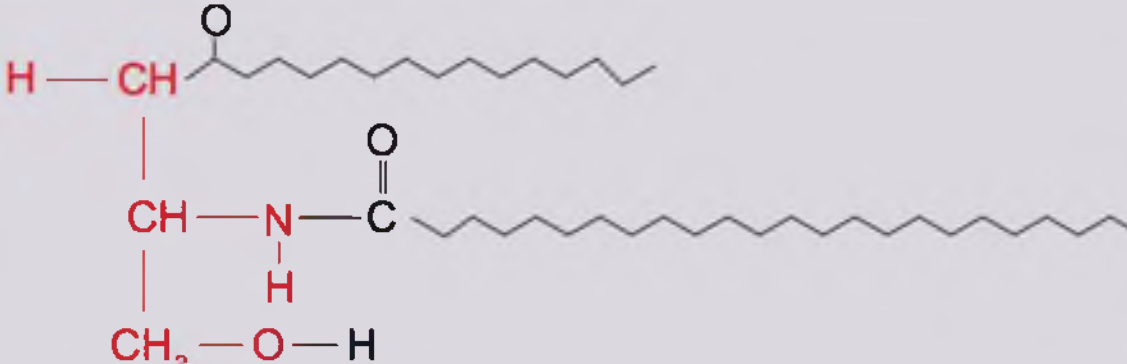
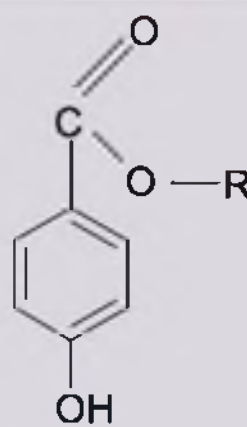
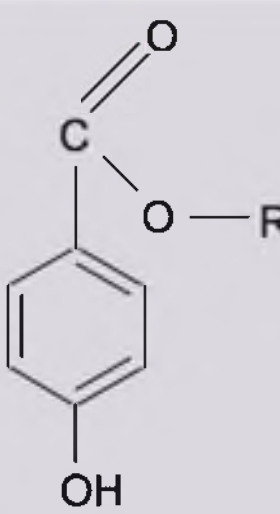
A década de 1980 marcou o início da fase promissora da relação do setor magistral com a dermatologia. O farmacêutico atuante nesse segmento passou a desbravar consultórios com o objetivo de conquistar o receituário do médico, até então dominado por produtos industrializados. Com essa parceria de sucesso, a indústria de matéria-prima começou, desde então, a investir muito na descoberta de novas matérias-primas, outras bases dermocosméticas, o que estimulou ainda mais o crescimento da dermatologia.

Desde então, essa parceria tem aumentado de modo considerável, bem como as exigências do setor, e estimulado o aperfeiçoamento constante dos profissionais envolvidos. Tal era foi e vem sendo marcada pela valiosa cooperação entre farmacêuticos e dermatologistas.

► Fases do desenvolvimento de produtos cosmecêuticos

As fases que compõem o desenvolvimento industrial de uma formulação cosmética são:

- Pré-formulação (quando se parte de uma base ou substância ativa nova)

Tabela 11.1 Exemplos de algumas matérias-primas empregadas nos produtos cosméticos e cosmecêuticos.				
Substância	Estado físico	Descrição	Solubilidade	Função
Cera polawax®	Sólido	Álcoois graxos + tensoativos não iônicos (ésteres de sorbitana)	Lipossolúvel	Emulsificante e agente de consistência
Cera lanette WB®	Sólido	Álcoois graxos + tensoativos aniônicos (lauril sulfato de sódio)	Lipossolúvel	Emulsificante e agente de consistência
Glicerina	Líquido	Poliálcool de cadeia curta	Hidrossolúvel	Agente umectante
Sorbitol	Líquido	Poliálcool de cadeia curta	Hidrossolúvel	Agente umectante
Propilenoglicol	Líquido	Poliálcool de cadeia curta $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$	Hidrossolúvel	Agente umectante
Lanolina	Semissólido	Mistura: ácidos graxos + colesterolis, éster graxo, álcoois graxos	Lipossolúvel	Emoliente
Ácido esteárico	Sólido	Ácido graxo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Lipossolúvel	Agente de consistência (espessante graxo)
Ácido glicólico	Líquido		Hidrossolúvel	Acelera a renovação celular da epiderme
Ceramida	Cera		Lipossolúvel	Pode melhorar a barreira lipídica epidérmica
Metilparabeno	Sólido	 $\text{R} = \text{CH}_3$ (metila)	Pouco solúvel em água; solúvel em álcool	Conservante
Propilparabeno	Sólido	 $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$ (propila)	Solúvel em álcool, pouco solúvel em água	Conservante
Óxido de zinco	Sólido	ZnO	Insolúvel	Secativo; reflete radiações UV

- Formulação (testes de bancada, em escala laboratorial (também chamada escala de bancada))
 - Estabilidade acelerada ou *stepping up* (estabilidade acelerada em bancada e compatibilidade entre os componentes da formulação)
 - *Scaling up* (transferência para a escala piloto ou industrial)
 - Controle de processo (fase industrial)
 - Validação do processo (provar que o processo faz aquilo que se espera dele)
- Estudo de estabilidade (avalia a estabilidade do produto)
 - Registro do produto e lançamento no mercado.

Muitas vezes, a transferência de escala durante o *scaling up* é problemática, pois há uma alteração das características do produto que, em um momento anterior, fora otimizado em escala de bancada.

Alguns relatos da literatura recomendam que a proporção de *scale up* seja da ordem de 10 vezes entre cada escala (bancada, piloto reduzido, piloto ampliado e industrial). Por exem-

plo: 4 kg na bancada; 40 kg em um piloto reduzido; 400 kg em um piloto ampliado; e 4.000 kg em escala industrial).

► Produção industrial | Transposição de escala

Muitas vezes, um produto feito com êxito no laboratório (em quantidade pequena) pode apresentar características bem diferentes quando produzido em escala industrial. Isso ocorre devido a diferenças específicas dos equipamentos usados na produção.

Por exemplo, para se fazer 1 kg de uma emulsão, usa-se um agitador com determinada velocidade de agitação e certo tempo de resfriamento do produto. Quando a escala de produção muda para quantidades muito superiores (p. ex., 5.000 kg), às vezes, a velocidade de agitação e o tempo de resfriamento do equipamento presente na fábrica não correspondem exatamente à velocidade e ao tempo do equipamento do laboratório. Isso pode ocasionar diferenças, p. ex., no tamanho da gotícula da fase interna da emulsão, que acarretará diferença na estabilidade e a viscosidade final do produto.

Assim, atenção especial deve ser dada durante a produção do primeiro lote de um produto na fábrica, pois o estudo da escala industrial é de importância fundamental para a produção de produtos eficazes e seguros.

► Evolução dos estudos de estabilidade dos produtos

Para acompanhar e atender o crescimento da indústria cosmética, são necessárias a assertividade e a agilidade no desenvolvimento de novas formulações, bem como em todas as etapas que garantam a estabilidade, segurança e eficácia delas.

Com a crescente procura por formulações cosméticas cada vez mais estáveis, seguras e eficazes, tem-se exigido dos pesquisadores a realização de estudos mais complexos, empregando técnicas mais eficazes para avaliação da estabilidade das formulações. Assim, a realização de estudos de estabilidade que forneçam dados confiáveis e no menor espaço de tempo é fundamental tanto para que se garanta a segurança e eficácia do produto como para que se cumpram os prazos de lançamento, atendendo à velocidade de desenvolvimento e à qualidade exigida pelo mercado.

■ Avaliação da estabilidade de produtos

Considerando que a tendência atual, em termos de formulações cosméticas, é a veiculação de diferentes substâncias ativas em um mesmo produto, com vistas ao sinergismo de efeitos, e que a adição dessas substâncias em formulações cosméticas pode instabilizá-las, é essencial o desenvolvimento de formulações estáveis e seguras.

Para o desenvolvimento de uma formulação cosmética estável, segura e eficaz, é fundamental a escolha adequada das matérias-primas que farão parte da sua composição, as quais devem ser compatíveis entre si e com as substâncias ativas selecionadas para que se atenda à indicação de uso do produto,

demandando estudos de estabilidade e avaliação de segurança e eficácia de uso.

Um dos exemplos de necessidade da realização dos testes de estabilidade é para o desenvolvimento de formulações fotoprotetoras estáveis que possuam amplo espectro de proteção contra a radiação solar.

O desenvolvimento desse tipo de formulação vem sendo uma meta, tanto da comunidade científica quanto das grandes empresas da área cosmética. Cada vez mais, as formulações cosméticas têm sido acrescidas de filtros solares e substâncias ativas antioxidantes, tais como vitaminas, para a proteção dos danos causados na pele pelos raios solares. Entretanto, é possível que o uso de associações fotoestáveis cause a formação de intermediários reativos que possam promover dermatites de contato e reações fototóxicas na pele. Isso levaria ao uso de novas matérias-primas, com o intuito de aumentar a fotoestabilidade das formulações, o que conduziria à realização de testes para comprovar a estabilidade delas e, como consequência, incrementar a segurança desses produtos diante da exposição à radiação solar.

A avaliação da estabilidade fornece informações que permitem estimar o grau de estabilidade de formulações cosméticas nas variadas condições a que possa estar sujeita desde sua fabricação até o término de sua validade.

Os testes de avaliação de estabilidade têm o objetivo de auxiliar e orientar o formulador durante o desenvolvimento dos produtos, na escolha adequada da embalagem para acondicionar a formulação, na estimativa do prazo de validade, contribuindo para aumentar sua *performance*, assegurando que as características físicas e químicas responsáveis pela sua segurança e eficácia serão mantidas durante o prazo de validade.

De acordo com a monografia da International Federation of Societies of Cosmetic Chemists (IFSCC), o teste de estabilidade é considerado um procedimento preditivo, com base em dados obtidos de formulações armazenados em condições que visam acelerar alterações passíveis de ocorrer nas condições de mercado.

Essas condições de armazenagem mais comuns as quais as formulações devem ser submetidas durante os testes de estabilidade são: temperatura (elevada, ambiente e baixa), exposição à luz e ciclos de congelamento e de descongelamento. A temperatura ambiente deverá ser controlada, sendo aceita variação de até $\pm 2^\circ\text{C}$, e as temperaturas elevadas devem seguir os limites mais praticados, em estufas a 37, 40, 45 e 50°C , sendo aceita variação de até $\pm 2^\circ\text{C}$. Já os valores de temperaturas baixos mais utilizados são em geladeira a 5°C e em freezer de -5 a -10°C .

A estabilidade de uma formulação é estimada, pois pode variar com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam as alterações de suas características cosméticas – as quais podem ser tanto de origem extrínseca como intrínseca.

Os fatores extrínsecos estão relacionados com os fatores externos aos quais as formulações podem ser expostas, como tempo, temperatura, luz, oxigênio, umidade, material de acondicionamento, microrganismos e vibração.

Já os fatores intrínsecos são os relacionados com a própria natureza das formulações e, sobretudo, com a interação de seus ingredientes e/ou material de acondicionamento que resultam em incompatibilidades de natureza física ou química que podem, ou não, ser visualizadas pelo consumidor como incompatibilidades físicas, químicas, reações entre os

componentes da formulação e com o material de embalagem.

O estudo de estabilidade deve expor a formulação a condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Contudo, essas condições não devem ser tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado.

A avaliação da estabilidade de formulações cosméticas pode ser realizada por meio de estudos de estabilidade preliminar, estabilidade acelerada e teste de prateleira. A avaliação de estabilidade preliminar deve ser realizada na fase inicial de desenvolvimento das formulações, e tem como objetivo auxiliar o formulador a realizar a triagem das formulações, possibilitando a seleção das melhores na fase de bancada. Esse estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas de auxiliar o pesquisador a fazer a triagem das formulações.

Já o estudo de estabilidade acelerada também pode ser realizado durante o desenvolvimento, mas pode ser feito em lotes de bancada e até lotes-piloto, e fornece dados para prever a estabilidade do produto e o tempo de vida útil. No entanto, se empregam condições menos extremas e em tempo maior que no teste anterior. Já o teste de prateleira tem como objetivo validar os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no estudo de estabilidade acelerada. É utilizado para avaliar o comportamento do produto em condições normais de armazenamento.

■ Testes de estabilidade

Os testes de avaliação da estabilidade de formulações cosméticas devem ser realizados durante o desenvolvimento de novas formulações e de lotes-piloto de laboratório e de fábrica; quando ocorrerem mudanças significativas no processo de fabricação; na validação de novos equipamentos ou processo de produção; quando houver mudanças significativas nas matérias-primas da formulação e quando ocorrer alteração significativa na embalagem que entra em contato com a formulação.

A definição dos parâmetros que devem ser realizados para garantir a qualidade da formulação por meio dos estudos de estabilidade é de responsabilidade do pesquisador.

A princípio, para se ter uma ideia inicial de como a formulação se comportará ao longo do tempo, sugere-se que a formulação seja submetida ao teste de centrífuga, no qual, em geral, uma porção de 5 g ou mais é submetida à centrifugação durante 30 min, a uma velocidade de 3 mil rotações por minuto (rpm), com três leituras para cada amostra.

A maioria das centrífugas apresenta apenas dispositivos de regulação utilizando rpm, o que pode dificultar a reprodutibilidade desses testes. Uma vez que existem diferenças na medida nos raios dos rotores das centrífugas, é necessário estabelecer condições de centrifugação precisas, expressas em unidades relativas de centrifugação (URC) ou unidades de gravidade (g), sendo 1 g equivalente à aceleração da gravidade na superfície da terra.

Nesses casos, é necessária a conversão utilizando-se a seguinte fórmula da força centrífuga relativa (FCR):

$$FCR = (1,118 \times 10^{-5}) \times R \times N^2$$

Em que g é a força relativa de centrifugação, R é o raio do rotor em centímetros (do centro do rotor até a amostra) e S é a velocidade utilizada (em rpm).

A força da gravidade atua sobre as formulações fazendo com que suas partículas se movam no seu interior. A centrifugação promove estresse na amostra, simulando o aumento na força da gravidade, bem como da mobilidade das partículas, além de antecipar possíveis sinais de instabilidade, como precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência.

A ocorrência de instabilidade é indicativa da necessidade de reformulação. As amostras consideradas por esse ensaio, a princípio estáveis, podem ser submetidas ao teste de estabilidade preliminar.

Os parâmetros a serem avaliados durante o estudo de estabilidade dependerão não só das características do produto, como também dos componentes da formulação e, sobretudo, da forma cosmética, na qual, em geral, são avaliados os parâmetros organolépticos, como a avaliação do aspecto, da cor e do odor. Os parâmetros físico-químicos, como avaliação do pH, do comportamento reológico, da densidade e o monitoramento das matérias-primas presentes na composição da formulação, e os parâmetros microbiológicos, como contagem microbiana e *Challenge Test* (teste desafio do sistema conservante).

■ Avaliação organoléptica

As avaliações organolépticas fornecem informações iniciais ao formulador, as quais permitem determinar, de imediato, o estado em que se encontra a formulação em desenvolvimento por meio de análises comparativas, e têm o objetivo de verificar alterações como: aspecto, separação de fases, precipitação e alterações de cor e odor.

Para verificar as alterações do aspecto, a formulação desenvolvida deve ser analisada, em relação a uma formulação-padrão, a fim de que se avaliem as características macroscópicas para verificação de sinais de instabilidade. A não ocorrência de separação de fases, de precipitação e de turvação deve ser indicativa de estabilidade da amostra ensaiada.

A colorimetria deve ser realizada pela comparação visual, sob luz branca e espectrofotometria, pela análise na região espectral do visível, comparando a cor da amostra da formulação com a cor do padrão armazenado nas mesmas condições e embalagem que a amostra. As amostras das formulações podem ser classificadas, em relação às alterações de cor, em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.

O odor da amostra ensaiada deve ser comparado ao odor do padrão, direto pelo olfato. A amostra pode ser classificada, em relação ao odor, em: normal, sem alteração; levemente modificado; modificado; intensamente modificado.

Para a realização da avaliação organoléptica, deve-se utilizar uma formulação de referência que precisa ser armazenada em condições adequadas de temperatura, luz e umidade. Tais avaliações ajudam a determinar os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor.

■ Avaliação físico-química

As avaliações físico-químicas podem mostrar alterações na estrutura das formulações decorrentes de problemas de estabilidade entre as matérias-primas, as quais, muitas vezes, não são perceptíveis pela visão. Tais análises podem indicar dificuldades de estabilidade entre os componentes da formulação

ou decorrentes do processo de fabricação. As análises físico-químicas sugeridas são:

- pH
- Densidade relativa
- Comportamento reológico
- Tamanho de partícula
- Umidade
- Teor de água
- Materiais voláteis
- Determinação da concentração de substâncias ativas, quando for o caso.

A avaliação de pH é importante tanto para a estabilidade da formulação quanto para a compatibilidade da mesma com o manto ácido da pele.

A densidade relativa é a relação entre a densidade absoluta da amostra e a densidade absoluta de uma substância usada como padrão. Quando a água é utilizada como substância-padrão, a densidade determinada é a densidade específica.

A determinação da densidade específica deve ser realizada em picnômetro. A diferença entre a massa do picnômetro com a amostra e a do picnômetro vazio é a massa da amostra. A relação entre a massa da amostra e a massa da água representa a densidade específica da amostra ensaiada.

■ Avaliação do comportamento reológico

Este assunto é discutido no Capítulo 9, *Bases Físicas e Químicas dos Cosmecêuticos*.

■ Determinação da concentração de substâncias ativas

A estabilidade química das formulações cosméticas pode ser avaliada por meio de testes capazes de monitorar a concentração das substâncias ativas de uma formulação com potencial para degradação, sendo capaz de representar e indicar a ocorrência de processos químicos de desestabilização da formulação, utilizando técnicas analíticas adequadas.

Uma formulação pode ser considerada quimicamente estável quando a diminuição da concentração das suas substâncias ativas não exceda 10 ou 15% da concentração total do ativo na formulação, quando armazenada em condições estabelecidas com antecedência.

Para prever se a formulação suportará de forma estável as condições adversas do ambiente, em condições normais de armazenamento, é necessário realizar estudos de envelhecimento acelerado da formulação, submetendo-a a condições estressantes (como, p. ex., expondo o produto a temperaturas elevadas).

Conhecer a velocidade com que a degradação da substância ativa ocorre em uma formulação é essencial. O estudo da velocidade da mudança química e do modo como é influenciada por fatores como concentração do ativo ou do reagente, o solvente empregado, das condições de temperatura e pressão e da presença de outros agentes químicos na formulação é denominado cinética química.

O estudo cinético começa com a medida da concentração da substância ativa em intervalos de tempo determinados, o que revela sua estabilidade ou instabilidade química nas condições especificadas, com o decorrer do tempo.

Hoje, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é bastante utilizada no meio industrial para estudos de estabilidade e no controle de qualidade para a determinação qualitativa e quantitativa de substâncias ativas. Esse procedimento tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de formulações. A CLAE é empregada para a determinação do prazo de validade de formulações cosméticas e tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de formulações. Esse teste tem demonstrado que o veículo pode interferir na estabilidade química de formulações cosméticas acrescidas de substâncias ativas.

Os testes para a determinação do teor de ativo da formulação são de grande importância para que se conheça sua estabilidade química; no entanto, não são suficientes para garantir a manutenção de todas as características das formulações.

Desse modo, torna-se de grande importância a realização de outros testes de estabilidade, como a avaliação das características organolépticas, aspecto, cor e odor, e os testes físico-químicos como a avaliação do pH, do comportamento reológico, dentre outros, que forneçam informações suficientes para o formulador conseguir garantir a estabilidade da formulação.

Além da realização dos testes de estabilidade, torna-se de fundamental importância a avaliação das seguranças das formulações cosméticas, para que se possa oferecer ao usuário o máximo de segurança com o menor risco, garantindo as melhores condições de uso do produto. A partir de informações pré-clínicas coletadas, deve haver a comprovação de segurança de uso em humanos. Tais informações são importantes para determinação do modo e local de uso, advertências de rotulagem e orientações para o serviço de atendimento ao consumidor.

Após a realização dos estudos de estabilidade e de segurança, torna-se também essencial a avaliação da eficácia das formulações cosméticas, nas reais condições de uso, ou seja, na pele humana por métodos não invasivos, por meio de técnicas biofísicas e de análise de imagem da pele.

Tais técnicas consistem no estudo das características biológicas, mecânicas e funcionais da pele por meio de medidas objetivas e criteriosas de algumas variáveis, por métodos *in vivo* não invasivos cientificamente comprovados, que não causem desconforto ao voluntário.

Devido à grande procura por produtos que ofereçam diferentes benefícios para a pele, é importante o desenvolvimento de formulações estáveis contendo essas substâncias, visando à obtenção de produtos cada vez mais eficazes. A comprovação científica desses efeitos propostos por meio das técnicas de biofísicas e análise de imagem – as quais têm sido recomendadas por agências reguladoras, tais como Anvisa, FDA e The European Cosmetic Association (Colipa) – é primordial para o registro desses produtos e para a credibilidade deles.

► Conclusão

Nos últimos anos, muitos foram os avanços no campo dos cosmecêuticos. As empresas adquiriram tecnologia, os produtos ficaram mais ousados no quesito eficácia, mas de nada seriam capazes se o produto final não primasse pela estabilidade e pela constância de sua qualidade em prateleira. Neste capítulo, foram apresentados, em linhas gerais, os requintes desse caminho tão importante e obrigatório no desenvolvimento de um bom produto.

► Bibliografia

- Atrux-Tallau N, Huynh NTT, Gardette L, Paillet-Mattéi C, Zahouani H, Viviant E *et al.* Effects of physical and chemical treatments upon biophysical properties and microrrelief of human skin. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300:243-51.
- Barnes HA. Rheology of emulsions-a review. *Colloids Surf.* 1994; 91:89-95.
- Barba C, Méndez S, Roddick-Lanzilotta A, Kelly R, Parra JL, Coderch L. Cosmetic effectiveness of topically applied hydrolysed keratin peptides and lipids derived from wool. *Skin Res Technol.* 2008; 14:243-8.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência Geral de Cosméticos. *Guia de estabilidade de produtos cosméticos.* Brasília, 2004.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência Geral de Cosméticos. *Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos.* Brasília, 2007.
- Brummer R, Godersky S. Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin. *Colloids Surf. A-Physicochem Eng Aspects.* 1999; 152:89-94.
- Callegos C, Franco JM. Rheology of food, cosmetics and pharmaceuticals. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 1999; 4:288-93.
- Chorilli M, Cavallini ME, Leonardi GR. Perfil de prescrições de medicamentos dermatológicos em UBS de Piracicaba/SP. *Saúde em Revista, Piracicaba/SP.* 2003; 5(11):43-5.
- Dal' Belo SE, Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Res Technol.* 2006; 12:241-6.
- Dahms GH. Rheology-ita effect on physical SPFs. *Soap Perfum Cosm.* 1996; 23-5.
- Darlenskii R, Sassning S, Tsankov N, Fluhr JW. Non-invasive *in vivo* methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 72 (2):295-303.
- De Paula IC, Ribeiro JLD. Problemas de scaling up no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras. *Produto & Produção.* 2001; 5(3):17-32.
- Donald E, Cadwallader DE. Stability testing – Its role in pre-formulation and formulation of cosmetics products. *Cosm Toil.* 1989; 104(11):87-102.
- CPRFB/Anvisa. *Farmacopeia brasileira.* 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2001, p. 146.
- Frauen M, Rode T, Rapp C, Steinhart H. Determination of green-tea catechins in cosmetic formulations and in *in vitro* skin extracts by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry. *Chromatographia.* 2002; 55:43-8.
- Foster AH, Herrington TM. Rheology of two commercially available cosmetic oil in water emulsions. *Int J Cosm Sci.* 1998; 20:317-26.
- Fonseca A, Prista LN. *Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia.* São Paulo: Roca, 1984.
- Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Rheological behavior and the SPF of sunscreens. *Int J Pharm.* 2003; 250(1):35-44.
- Guarantini T, Gianeti MD, Maia Campos PMBG. Stability of cosmetic formulations containing esters of vitamins E and A: chemical and physical aspects. *Int J Pharm.* 2006; 327:12-6.
- International Federation of the Sciences of Cosmetics (IFSCC). Monografia nº 2, *The Fundamental of Stability Testing.* Micelle Press: Weymouth, 23p., 1992.
- International Federation of the Sciences of Cosmetics (IFSCC). Monografia nº 3 – *An Introduction to Rheology.* Micelle Press: Weymouth, p. 35, 1997.
- Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Rev Cienc Farm Bas Apl.* 2008; 29(1):81-96.
- Laba D. *Rheological properties of cosmetics and toiletries.* New York: Marcel Dekker, 1993; 9-33.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica.* 3. ed. Trad. por Arnaldo AS, Wilson L. São Paulo: Sarvier, 2002.
- Leonardi GR, Chorilli M. *Dermofarmácia – Bases dermocosméticas, microemulsões e lipossomas.* São Paulo: Rx editora, 1. ed., 2008.
- Leonardi G R, Maia Campos PMBG. Estabilidade de formulações cosméticas. *Inter J Pharma Compounding.* 2001; 3(4):154-6.
- Leonardi GR. *Cosmetologia aplicada.* São Paulo: Santa Isabel editora; 2. ed., 2008.
- Leonardi GR, Chorilli M. *Celulite: prevenção e tratamento.* 1. ed., 2010.
- Lorena RG, Maia Campos PMBG. A HPLC method to evaluate the influence of photostabilizers on cosmetic formulations containing UV-filters and vitamins A and E. *Talanta.* 2010; 82:1490-4.
- Martin A, Bustamante P, Chun AHC. Rheology. In: Martin A, Bustamante P, Chun, AHC. *Physical Pharmacy.* 4th ed, Philadelphia: Lea & Febiger; 1993, 453-73.
- Paye M, Mac-Mary S, Elkhyat A, Tarrit C, Mermet P, Humbert PH. Use of the Reviscometer® for measuring cosmetics-induced skin surface effects. *Skin Res Technol.* 2007; 13:343-9.
- Piérard GE. Instrumental non-invasive assessments of cosmetic efficacy. *J Cosm Dermatol.* 2002; 1:57-8.
- Prestes PS, Rigon RB, Corrêa NM, Leonardi GR. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de ureia dispersada, ou não, em propilenoglicol. *Rev de Cien Farm Bas Apl.* 2009; 30:37-43.
- Rodrigues L. Bioengenharia cutânea: metodologias não invasivas de abordagem da pele. *Rev Cosmiatr Med Est.* 1997; 5(2):26-35.
- Spiclin P, Homar M, Zupancic-Valant A, Gasperlin M. Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J Pharm.* 2003; 256:65-73.
- Zanatta CF, Sato AMCF, Camargo Junior FB, Maia Campos PMBG, Rocha-Filho PA. Rheological behavior, zeta potential, and accelerated stability tests of Buriti oil (*Mauritia flexuosa*) emulsions containing lyotropic liquid crystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2010; 36(1):93-101.

12

Assinatura Genômica da Pele | A Rota para Melhores Ingredientes Cosmecêuticos

Jay P. Tiesman

- Introdução | Microarrays, expressão gênica e pele, 98
- Fundamentos do perfil de expressão gênica, 98
- Perfil de expressão gênica de pesquisa | Amplo impacto nos cuidados com a pele, 99
- Compreensão da biologia da pele | Envelhecimento e o efeito do meio ambiente, 100
- Desafios técnicos, 103
- Projeto experimental de microarray, 103
- Futuro, 104
- Conclusão, 104
- Bibliografia, 104

► Introdução | Microarrays, expressão gênica e pele

Desde a conclusão do primeiro rascunho do genoma humano, houve um progresso notável no desenvolvimento de ferramentas analíticas para a análise genômica. Uma das ferramentas mais bem-sucedidas são os *microarrays* da expressão gênica, os quais proporcionam uma abordagem maciçamente paralela para analisar o acúmulo de milhares de transcrições gênicas diferentes em uma única amostra.

Comparações de acúmulo de transcrições entre amostras diferentes (p. ex., submetidas a diferentes condições ou tratamentos) oferecem uma perspectiva única sobre como as células do corpo respondem às mudanças no ambiente, ajustando simultaneamente a expressão e o acúmulo de milhares de genes em uma resposta complexa programada. Embora fosse possível monitorar as mudanças na expressão de um pequeno número de genes antes do advento dos *microarrays* (por meio de técnicas como *Northern blotting*), a capacidade de monitorar as mudanças de uma forma genômica (também conhecida como transcriptômica) revolucionou a prática da biologia, fornecendo uma ferramenta que ajudaria a inaugurar a era da biologia de sistemas.

A taxa de adoção de tecnologia de *microarrays* em laboratórios acadêmicos e industriais ao longo dos últimos 10 anos foi impressionante, atestada pelo crescimento significativo no número de publicações que contêm o termo *microarray*: de zero, em 1991, para mais de 40.000 até o final de 2010 (Figura 12.1). Obviamente, *microarrays* também emergiram como uma ferramenta muito útil para a análise de variantes de sequência de DNA (como polimorfismos de nucleotídeo único), além de análise de expressão gênica. No entanto, uma revisão da literatura até o momento sugere que a quantidade e a diversidade de experiências de perfil de expressão gênica superam em muito os estudos de variantes gênicas. De fato, de todas as entradas no PubMed contendo o termo *microarray*, cerca de 80% também contêm o termo *expressão*.

Os perfis de expressão gênica com base em *microarrays* tiveram impacto significativo sobre a pesquisa médica desde a sua introdução no final dos anos 1990. Áreas como a investigação de doenças e a descoberta de fármacos foram bastante influenciadas pela adoção dos *microarrays* e, de fato, parece que a maioria das publicações até o momento está focada em indicações médicas, como a pesquisa do câncer. O impacto dos *microarrays*, no entanto, também pode ser sentido em áreas além da medicina, como a agrícola, a ambiental, a nutricional e, claro, a de pesquisa de cosméticos/cosmecêuticos. Este capítulo fornecerá uma visão abrangente do impacto que o perfil de expressão gênica exerce nas pesquisas de cosmecêuticos, com ênfase na biologia do cuidado da pele.

► Fundamentos do perfil de expressão gênica

Conforme descrito na Figura 12.2, quando as células do corpo são expostas a um estímulo externo (p. ex., células da pele exposta à radiação UV), elas respondem de modo complexo, mas relativamente previsível, ajustando a expressão de conjuntos específicos de seus genes de maneira coordenada. O objetivo dessa regulação gênica é modificar a produção de proteínas na célula. Proteínas que são benéficas para a resposta da célula aos estímulos têm sua produção aumentada, enquanto aquelas que podem ser prejudiciais para a resposta são diminuídas. Essas proteínas atuam para modificar a estrutura celular e catalisar várias reações químicas dentro da célula. O resultado final dessas reações é uma coleção de metabólitos que podem ser encontrados dentro e fora da célula.

Durante a década de 2000, tornou-se possível monitorar cada um desses eventos complexos em um nível sistêmico, e novas disciplinas científicas surgiram para assumir essas funções. A mais ampla dessas disciplinas é a genômica, que estuda a resposta celular ao nível do gene, monitorando os genes ao nível do DNA, assim como a transcrição desse DNA em moléculas

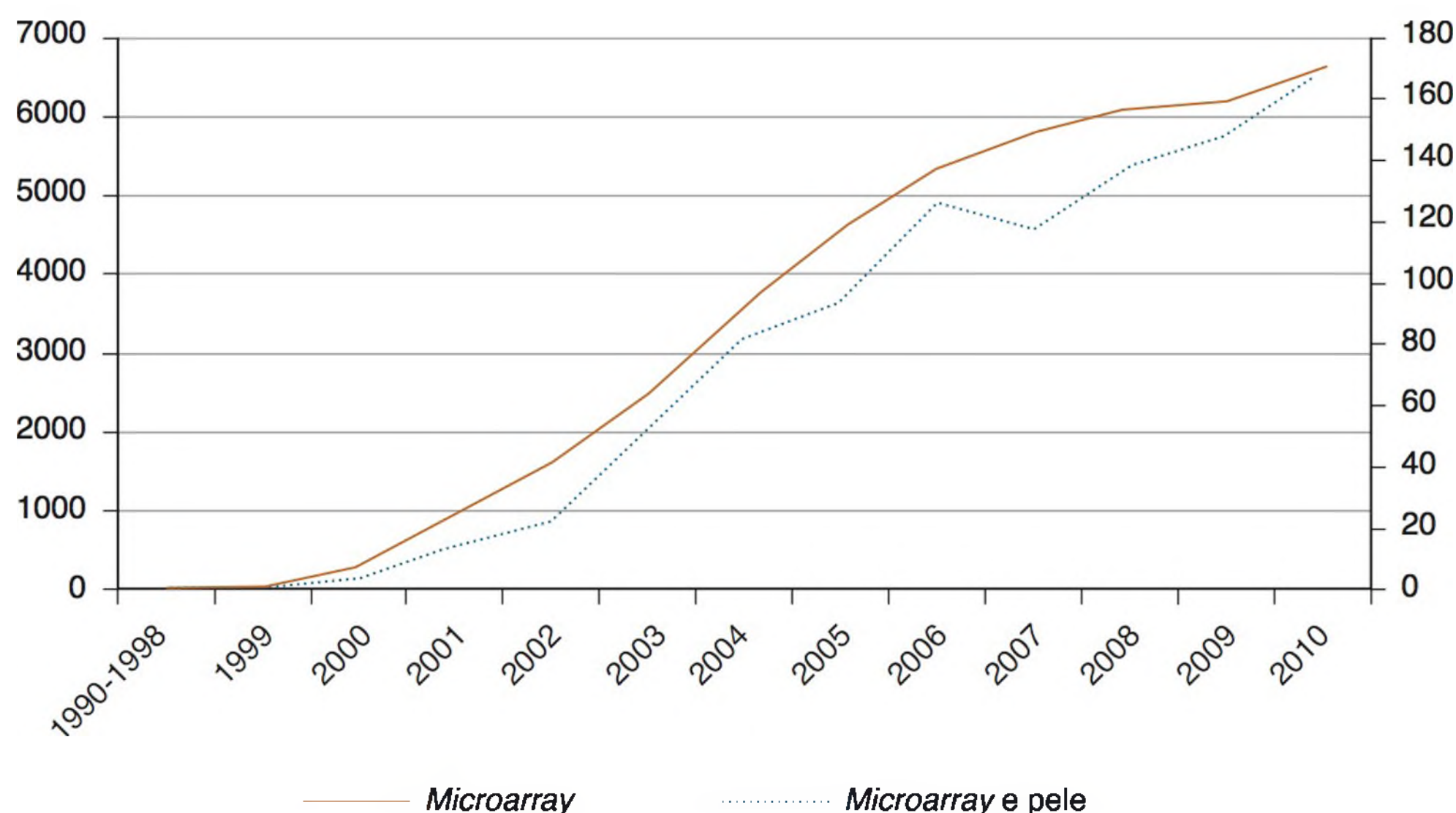


Figura 12.1 Crescimento significativo da literatura sobre *microarray* e *microarray na pele* na década de 2000. Os resultados representam publicações por ano e têm base em uma busca no PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) do termo *microarray* (linha contínua, eixo à esquerda) e dos termos *microarray* e *pele* (linha pontilhada, eixo à direita).

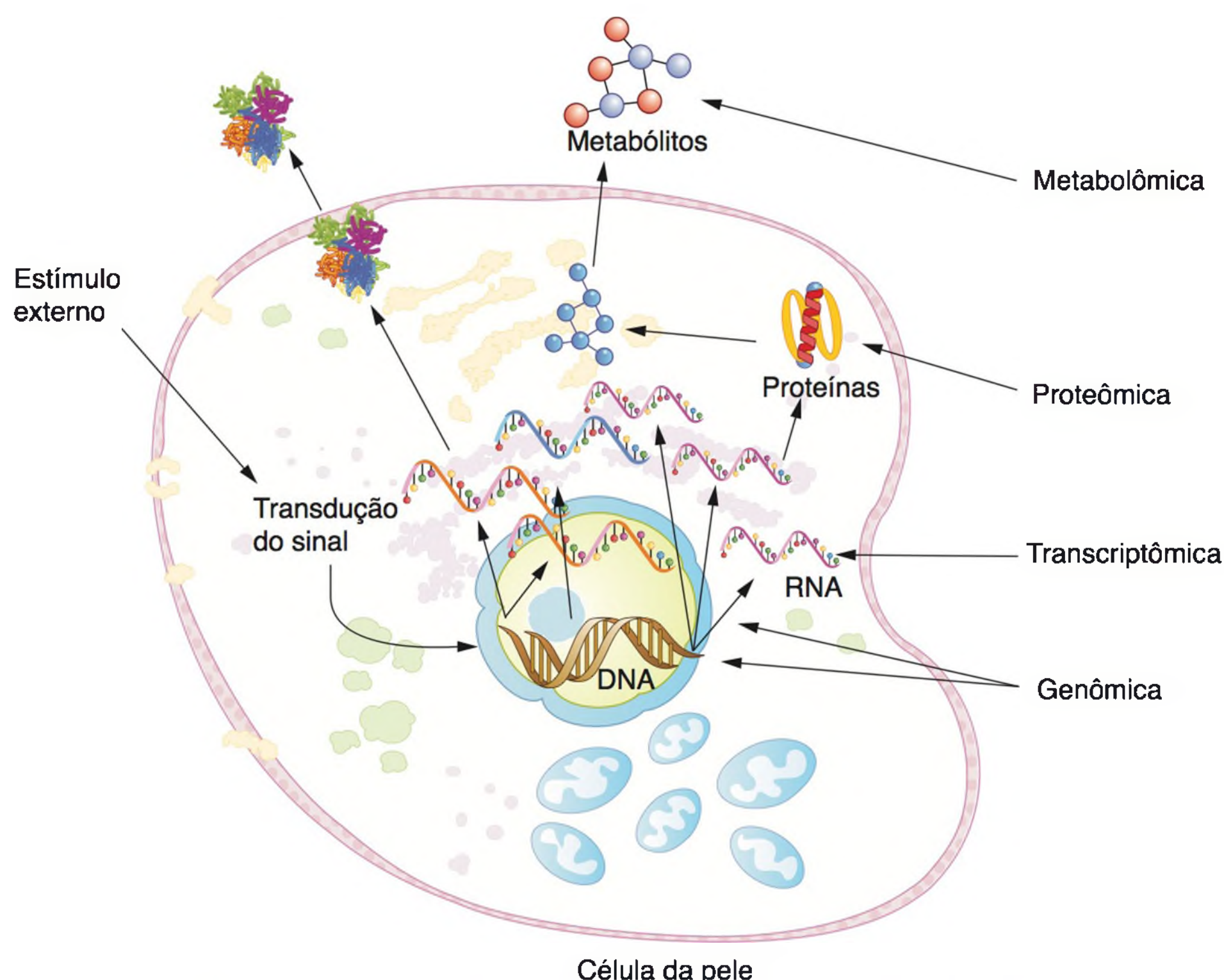


Figura 12.2 Visão geral básica da resposta celular a estímulos externos. Alterações na transdução dos sinais regulam a expressão dos genes e produzem RNA. mRNA são traduzidos em proteínas que catalisam várias reações químicas, resultando em metabólitos. Os campos da genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica surgiram para estudar cada um desses processos.

de RNA mensageiro (mRNA). A subespecialidade da genômica que se concentra principalmente na produção e no acúmulo de moléculas de mRNA em resposta a estímulos é conhecida como transcriptômica. A proteômica monitora a grande quantidade de proteínas que são produzidas em resposta a mudanças na expressão gênica, e, finalmente, a metabolômica analisa os metabólitos químicos que são produzidos como subprodutos das reações químicas que ocorrem durante a resposta celular.

Apesar de todas essas disciplinas terem crescido em um ritmo significativo nos últimos 10 anos, o crescimento da transcriptômica foi impressionante, como demonstra a Figura 12.1. Parte desse sucesso se deve a elaboração de ferramentas, como os *microarrays* que aproveitam a natureza química do RNA para tornar possível a mensuração simultânea de dezenas de milhares de genes diferentes em uma única experiência. *Microarrays* fornecem uma maneira conveniente e efetiva para monitorar essa disposição e, como tal, têm sido amplamente adotados no estudo da resposta celular.

Embora as proteínas sejam realmente os “burros de carga” da resposta celular e seja muito importante medir tanto as proteínas como seus metabólitos, a natureza química das proteínas e dos metabólitos celulares torna mais difícil quantificá-los em nível sistêmico.

► Perfil de expressão gênica de pesquisa | Amplo impacto nos cuidados com a pele

A transcriptômica tem o potencial de impacto da pesquisa de cuidados da pele em vários níveis (Figura 12.3). Em seu

nível mais fundamental, fornece aos investigadores ferramentas poderosas para obter uma compreensão molecular mais profunda da pele. Esses novos *insights* podem ser usados para identificar novas intervenções com efeito positivo sobre a biologia de pele (p. ex., novos ingredientes antienvhecimento para produtos de pele). Os perfis de expressão gênica também podem ser utilizados para reexaminar a grande base de dados sobre compostos para a pele e, assim, obter novos *insights* sobre o verdadeiro mecanismo de ação desses ingredientes na melhora das condições da pele. A consequência disso pode ser



Figura 12.3 Aplicações potenciais do perfil de expressão gênica nos cuidados com a pele. Embora os *microarrays* tenham sido utilizados predominantemente na pesquisa de novos medicamentos, há inúmeras aplicações que podem torná-los ideais para as pesquisas de produtos para a pele e de cosmeceuticos, inclusive aqueles descritos anteriormente neste capítulo.

a elaboração de novos ingredientes com mecanismos semelhantes. Além disso, como muitos ingredientes apresentam efeitos positivos e negativos, o perfil de expressão de todo o genoma pode possibilitar a dissecação das assinaturas moleculares (ou seja, a coleção de genes que podem ser suprarregulados e infrarregulados) responsáveis por esses efeitos. Isso torna possível o projeto racional ou a descoberta de novas moléculas que enfatizam os efeitos positivos, enquanto “atenuam” os efeitos negativos. Finalmente, visto que o perfil de expressão pode ser usado para identificar as assinaturas gênicas que estão ativas na pele normal, são muito úteis na comparação de modelos *in vitro* de pele com a pele *in vivo* em um nível molecular, validando-os como substitutos efetivos para a pele em experimentos laboratoriais nos quais o uso de pele *in vivo* seja antiético ou impraticável. Algumas das mais importantes áreas de pesquisa de biologia da pele influenciadas pela transcriptômica são descritas adiante.

► Compreensão da biologia da pele | Envelhecimento e o efeito do meio ambiente

A pele é considerada um órgão sentinela para o corpo humano, e atua não apenas como uma primeira linha de defesa contra agressões ambientais, mas também para detecção e resposta às alterações no ambiente. A pele responde, por exemplo, à exposição aos raios ultravioleta, aumentando a síntese e o transporte de melanina; estresse mecânico repetido resulta em respostas biológicas específicas. A pele também está sujeita

e responder a vários outros agravos ambientais, incluindo poluição, ozônio, fumaça de cigarro etc. Esses efeitos ambientais na pele podem ser cumulativos, e esse envelhecimento cutâneo “extrínseco” se combina com efeitos cronológicos (ou envelhecimento cutâneo “intrínseco”), resultando em alterações significativas da estrutura, da composição e do aspecto da pele. Há décadas os pesquisadores trabalham para obter uma compreensão mais profunda molecular desse processo de envelhecimento com o objetivo de identificar novas terapias antienvhecimento. A adoção de tecnologias genômicas tem acelerado esse esforço de modo significativo.

O meio mais importante de estudar o processo de envelhecimento da pele envolve o isolamento da pele das populações mais jovens e mais velhas, seguido por análise das mudanças de expressão gênica entre os grupos (Figura 12.4). Esses estudos foram realizados em diferentes tipos de pele, inclusive prepúcio, mama, antebraço, nádegas e, claro, rosto. As comparações entre regiões fotoexpostas e regiões fotoprotetidas de jovens e idosos foram especialmente úteis para a dissecação de assinaturas moleculares relevantes para o envelhecimento intrínseco e extrínseco. Por exemplo, Robinson *et al.* (2009a) compararam os perfis de expressão gênica dos antebraços (pele fotoexposta) e das nádegas (pele fotoprotetida) de mulheres mais jovens e mais velhas. Usando essa análise, eles demonstraram com sucesso que muitas das assinaturas de envelhecimento são conservadas entre envelhecimento intrínseco e extrínseco, com a observação interessante de que a assinatura de envelhecimento extrínseco parece mais “acelerada” (ou seja, com alterações maiores e mais robustas na expressão gênica). Além dessas assinaturas conservadas, eles também identificaram algumas assinaturas que eram exclusivas do processo de envelhecimento intrínseco ou do extrínseco.



Pele de pessoa jovem



Pele de pessoa idosa

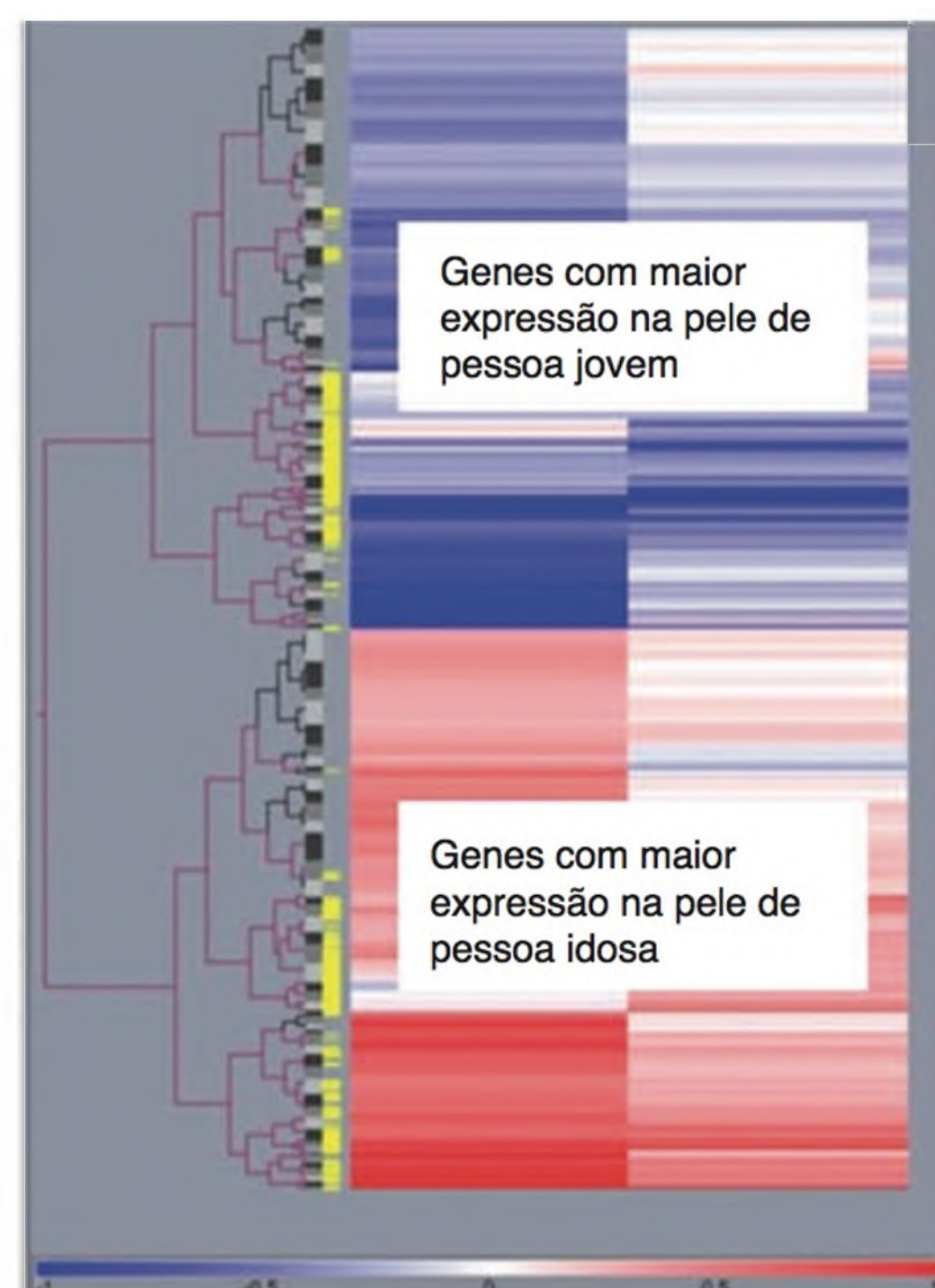
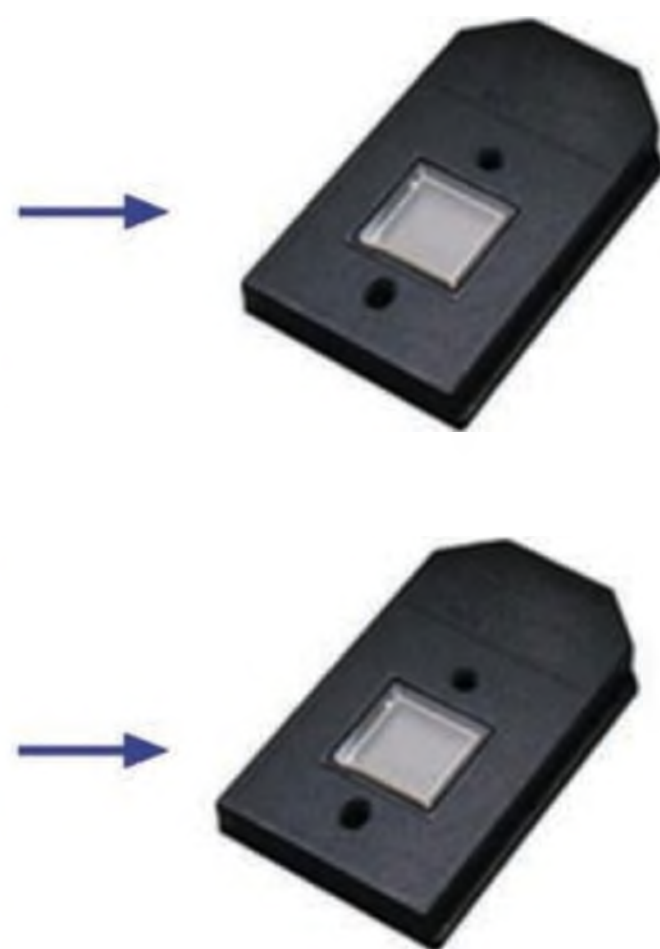


Figura 12.4 Uma comparação genômica típica de pele jovem com pele de pessoa idosa. Em seu nível mais fundamental, essa comparação envolve o isolamento da pele de uma população de pessoas mais jovens e da pele de pessoas mais velhas. Em seguida, o RNA é isolado das amostras de pele, rotulado de modo apropriado e hibridizado em *microarrays*. Após o processamento e o controle de qualidade dos dados, o resultado é uma coleção de genes que são expressados de maneira diferencial entre duas populações, conhecidas como a assinatura da expressão gênica. Essa assinatura pode fornecer informações sobre as alterações moleculares que ocorrem à medida que a pele envelhece.

Além de compreender o processo de envelhecimento cutâneo, os tratamentos *in vivo* da pele foram úteis para a compreensão de como a pele responde aos agravos ambientais. Marionnet *et al.* (2003) induziram danos cutâneos em seres humanos por aplicação repetida de fita adesiva no antebraço, por tratamento do antebraço com sulfato sódico de dodecila (SDS) ou pela exposição das nádegas à radiação UV. Eles também trataram os antebraços de alguns indivíduos com vaselina como “hidratante” básico. Quando comparadas com amostras de pele não tratada, as assinaturas relevantes para esses tratamentos foram identificadas, e isso forneceu informações sobre como a pele reage à descamação mecânica (aplicação de fitas adesivas), sabão áspero (SDS), luz solar (UV) ou até mesmo um hidratante de composição muito simples. Estudos posteriores elaborados pelo mesmo grupo ampliaram a pesquisa para uma população maior que foi submetida a descamação mecânica. Mais estudos realizados por outros laboratórios examinaram o efeito da radiação UV no antebraço. Finalmente, Clemmensen *et al.* (2010) promoveram a compreensão da dermatite de contato por agentes irritativos ao dissecar as assinaturas gênicas induzidas por sulfato sódico de lauril (SLS) e ácido nonanoico na pele tratada *in vivo*.

Conforme a Figura 12.5, a pele de indivíduos não é a única fonte de tecido para a compreensão do efeito molecular do meio ambiente. O impacto do ambiente também pode ser monitorado por tratamento *ex vivo* de amostras de pele cultivadas (geralmente retiradas para fins cosmeceuticos como abdominoplastia ou mamoplastia redutora), tratamento de culturas de equivalentes cutâneos organotípicos ou tratamento de células cutâneas isoladas cultivadas (p. ex., queratinócitos, fibroblastos). Hantash *et al.* (2007) empregaram tecido abdominal tratado *ex vivo* para mensurar o efeito do tratamento com laser ablativo usando *microarrays*. Fletcher *et al.* (2001) utilizaram EpiDerm® da Mattek (Ahlsand, MA), culturas de pele organotípicas, para revelar mecanismos moleculares da irritação cutânea por SLS. Finalmente, para aprimorar estudos *in vitro* de agravo ambiental contra células da pele cultivadas

específicas, Murakami *et al.* (2001) analisaram o efeito da irradiação UV em queratinócitos humanos cultivados e identificaram assinaturas gênicas relevantes para o câncer.

■ Novos insights sobre os efeitos de ingredientes conhecidos dos produtos da pele

A identificação de ingredientes dos produtos de cuidado com a pele data de muitos séculos, e vários ingredientes antigos foram escolhidos com base em um método bastante ineficiente de tentativa e erro. Mais recentemente, os ingredientes são selecionados com base na sua capacidade de influenciar uma via específica relevante para ponto de avaliação na pele. Por exemplo, a necessidade de regular a melanização levou muitos pesquisadores a investigarem ingredientes que influenciassem a atividade da tirosinase na pele. Curiosamente, alguns desses ingredientes provavelmente exercem efeito positivo na saúde da pele, apesar de pouco se saber sobre o(s) seu(s) verdadeiro(s) mecanismo(s) de ação. O perfil de expressão gênica surgiu como uma poderosa ferramenta para ajudar a definir os efeitos biológicos verdadeiros de ingredientes conhecidos de produtos de pele. Essas informações podem ser usadas para agrupar ingredientes em classes funcionais, bem como auxiliar na identificação de novos ingredientes que funcionam por vias semelhantes. Ingredientes de produtos de pele conhecidos, tais como vaselina, ácido hialurônico tópico, extrato de soja e extrato de chá verde, têm sido investigados por causa de seus efeitos moleculares na pele. Transcriptômica também tem sido muito útil para confirmar potenciais efeitos benéficos dos ingredientes mais recentemente lançados, tais como peptídeos antienvelhecimento, vitaminas tópicas, açúcares, esteroides e vários extratos microbianos.

Além de oferecer *insights* interessantes sobre a atividade potencial desses compostos, os perfis de expressão podem fornecer os motivos essenciais para um determinado ingrediente exercer efeito positivo na saúde da pele. Um meio de fazer isso

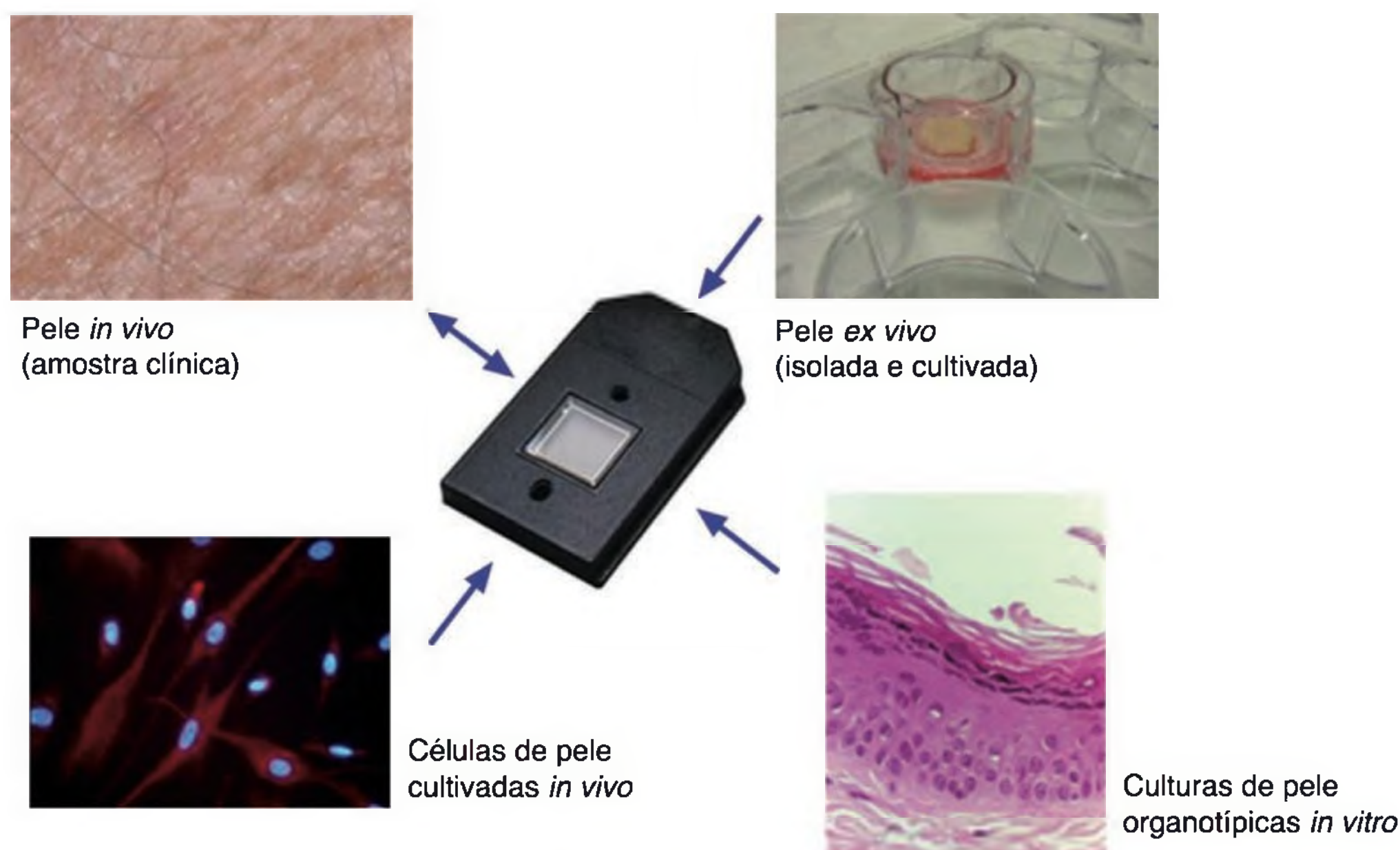


Figura 12.5 Algumas fontes potenciais de tecidos para estudos genômicos de cuidado com a pele. Embora a pele humana *in vivo* seja a fonte definitiva de tecido para experiências de perfil de expressão, existem várias fontes que já forneceram dados valiosos, sendo seu uso mais conveniente e ético. É preciso ter cuidado de validar a resposta biológica das alternativas da pele *ex vivo* ou *in vitro* para garantir que elas estão respondendo de maneira semelhante à pele humana normal, e os *microarrays* são uma ferramenta útil para essa validação (como é indicado pela seta dupla).

é comprovar que o ingrediente consegue reverter uma assinatura gênica normalmente associada à má condição da pele. Por exemplo, Robinson *et al.* (2008) mostraram que os genes associados à inflamação aumentam sua expressão durante o envelhecimento da pele, e um ingrediente de produto tópico de cuidado com a pele, a niacinamida, reduz a expressão desses genes. Esses achados sugerem que a melhora da barreira com ingredientes conhecidos pode exercer um efeito na saúde global da pele conforme evidenciado pela reversão das assinaturas de expressão gênica da inflamação.

■ Identificação de novos ingredientes e dos novos usos para os ingredientes existentes

Insights obtidos das análises moleculares do processo de envelhecimento cutâneo ou das respostas a vários estímulos ambientais podem ser identificados em novos ingredientes com efeito positivo sobre a saúde da pele. Na indústria farmacêutica, esta abordagem tornou-se clássica na “descoberta de fármacos” de identificação de um gene específico e do rastreamento de uma substância que interaja com o alvo. Todavia, a natureza ampla da transcriptômica resultou em uma abordagem mais sistêmica para identificar ingredientes que melhorem a saúde da pele.

Em vez de buscar um único gene-alvo, atualmente temos a capacidade de examinar os efeitos dos ingredientes em vias biológicas inteiras, cada uma constituída geralmente por dezenas ou centenas de genes. Por exemplo, uma análise fundamental da pele jovem em comparação com a pele mais velha mostra que existem mais de 10.000 alterações gênicas significativas que ocorrem com o envelhecimento da pele, e essas podem ser agrupadas em vários processos biológicos, tais como inflamação, pigmentação, síntese de lipídios, cicatrização de feridas, adesão celular etc. Embora os níveis de expressão gênica em algumas dessas vias (tais como inflamação e pigmentação) aumentem à medida que o envelhecimento avança, outras (como a síntese de lipídios e hidratação) diminuem significativamente.

Aplicando essas informações, é possível desenvolver ensaios de triagem *in vitro* (usando equivalentes *in vitro* de pele ou até mesmo células da pele – Figura 12.5) para procurar ingredientes que apenas não interagem com um único alvo específico, mas que podem regular por completo as vias. É importante mencionar que esse efeito não precisa ser direto – a melhora da hidratação ou da barreira cutânea pode exercer um efeito positivo em várias vias. Como foi descrito, a niacinamida (agente que melhora a barreira cutânea) comprovadamente reverte as vias de expressão gênica inflamatória que comprovadamente está suprarregulada no envelhecimento da pele.

É interessante também extrapolar essa observação: se um único ingrediente pode ter um efeito sobre muitos genes em uma via biológica, as misturas de ingredientes podem ter efeitos positivos sobre múltiplas vias. Embora a niacinamida comprovadamente infrarregule os genes associados às vias de inflamação relacionadas com o envelhecimento, já se constatou que a hexamidina suprarregula os genes associados à biossíntese de lipídios, que normalmente está infrarregulada durante o envelhecimento da pele. Essas observações fornecem uma abordagem interessante para o desenvolvimento de “coquetéis” de ingredientes para produtos de cuidado com a pele que sejam capazes de melhorar a condição da pele por meio de mecanismos diferentes e, como resultado, desenca-

deando simultaneamente múltiplas vias associadas à saúde da pele.

Para apoiar a eficácia dessa abordagem com base em coquetéis e impulsionada pela genômica, uma análise de esquema de cuidados da pele contendo uma mistura de ingredientes que comprovadamente influenciam múltiplas vias de expressão gênica relevantes para o envelhecimento da pele demonstrou eficácia, mesmo em comparação com um tratamento antienvelhecimento cutâneo comprovadamente efetivo. Há expectativa de que novas descobertas sobre os cuidados com a pele irão apoiar esse modelo, e o advento de plataformas de triagem de todo o genoma de maior rendimento, tais como Affymetrix Gene Titan® (www.affymetrix.com) ou arranjo Illumina HT-12® (www.illumina.com), aumentará a capacidade de mensurar bibliotecas de ingredientes potenciais de produtos para a pele.

■ Validação das alternativas *in vitro* da pele

Embora a análise genômica de amostras de pele humana *in vivo* seja a fonte de tecido mais biologicamente relevante, é frequentemente impraticável ou antiético executar cada experimento em uma situação clínica. Além disso, o avanço para as abordagens genômicas de alto rendimento com o propósito de identificar novos ingredientes para os produtos de cuidados da pele exige o acesso a um número muito grande de amostras biologicamente relevantes para comparação. Como resultado, existem várias opções disponíveis que oferecem alternativas para trabalhar com pele humana *in vivo* na clínica. Conforme mostra a Figura 12.5, incluem:

- Amostras de pele *ex vivo* (ou seja, pele removida e mantida por um tempo limitado em cultura)
- Equivalentes organotípicos da pele (que são reconstruídos a partir de componentes da pele, tais como derme e epiderme, podendo até conter tipos de células, como melanócitos)
- Células da pele cultivadas isoladas (como queratinócitos, fibroblastos ou melanócitos).

Cada um desses recursos apresenta vantagens e desvantagens específicas em comparação com amostras de pele normal e cada um pode ser útil para necessidades de análise diferentes. Contudo, é importante validar como cada uma dessas alternativas responde aos estímulos externos e o quanto essas respostas simulam a pele normal. Embora ainda existam alguns desafios científicos específicos associados a este tipo de exercício de validação, os *microarrays* têm provado ser uma ferramenta muito útil para determinar se alternativas de pele responderão como esperado em tipos específicos de experimentos.

Fletcher *et al.* (2001) utilizaram *microarrays* para avaliar a capacidade de resposta do EpiDerm® (Mattek, Ashland, MA) para o agente irritante de contato bem-definido SLS, enquanto Hu *et al.* (2010) compararam diretamente a expressão gênica do metabolismo xenobiótico de culturas de EpiDerm® e pele humana normal. Gazel *et al.* (2003) realizaram uma análise ainda mais abrangente, comparando a expressão do gene na pele com queratinócitos epidérmicos cultivados e epiderme reconstituída em 3D. Smiley *et al.* (2005) e Lee *et al.* (2010) ampliaram esse estudo ainda mais e compararam a pele normal com queratinócitos cultivados, cultura de fibroblastos e substitutos de pele organotípicos.

Em conjunto, essas análises proporcionaram *insights* interessantes sobre as mudanças na expressão gênica que ocorrem

como resultado da adaptação a condições culturais, estrutura tridimensional e efeito da comunicação intercelular. Esses *insights* podem ser levados em consideração quando protocolos experimentais específicos são projetados para garantir que a capacidade de resposta das vias específicas é conservada entre a pele normal e várias alternativas para a pele.

► Desafios técnicos

Do mesmo modo que as perspectivas para o uso de *microarrays* em pesquisas de cosmecêuticos são muito promissoras, há várias questões técnicas que tornam muito difícil para o cientista de cosmecêuticos executar estudos de alta qualidade que forneçam dados confiáveis. Alguns desses desafios são brevemente descritos: variam de desafios com o projeto e a análise de estudos de *microarray* em geral até desafios que são específicos para a coleta de amostras de pele. Embora uma visão geral completa das questões técnicas associadas à execução de experiências de *microarray* esteja além do escopo deste capítulo (e, na verdade, seja objeto de muitos tratados – alguns deles recomendados adiante), prestar atenção a estas questões é fundamental para o sucesso.

► Projeto experimental de microarray

A expressão gênica é extremamente estocástica, e os *microarrays* com base em hibridação estão sujeitos a fontes significativas de ruído técnico, embora previsíveis. Projeto experimental robusto e controle de qualidade estatística tornaram-se obrigatórios para a geração de dados de alta qualidade. Felizmente, muitos dos principais obstáculos técnicos na concepção e na execução de experimentos de *microarray* já foram definidos ao longo dos anos, e um laboratório de genômica bem qualificado e experiente consegue executar estudos que fornecem valiosos dados biológicos, apesar da miríade de desafios técnicos.

Estão disponíveis várias referências básicas que descrevem os fundamentos do desenho experimental e análise. Três livros de referência são muito úteis: *A Beginner's Guide to Microarrays*, editado por Eric Blalock (2003); *Microarrays for an Integrative Genomics*, por Kohane *et al.* (2002); e o mais recente, *Batch Effects and Noise in Microarray Experiments*, editado por Andreas Scherer (2009).

De modo ideal, todos os experimentos de *microarray* devem ser projetados com a ajuda de um estatístico e executados no laboratório de um tecnólogo experiente no assunto. Há várias organizações em todo o mundo que podem auxiliar no projeto e na execução de experiências de *microarray* e muitos deles têm certificado de produção de dados segundo os padrões de controle de qualidade (p. ex., www.affymetrix.com/partners_programs/service-providers.affx e www.illumina.com/services/cspro.ilmn).

■ Bioinformática

A bioinformática emergiu como uma disciplina complexa que incorpora conhecimentos em biologia, estatística e programação de computadores. Por causa das dimensões e da complexidade dos dados de *microarrays*, é fundamental

ter um programa robusto de bioinformática para analisar os dados após terem passado pelo programa de garantia de qualidade. Não é raro que um estudo de *microarray* grande gere mais de um milhão de dados, e o gerenciamento desses dados e a aquisição de conhecimento biológico a partir deles esteja além do escopo da maioria dos programas simples.

Felizmente, tal como acontece com desenho experimental e execução, peritos elaboraram programas de análise robustos para ajudar os pesquisadores a obter dados biologicamente relevantes a partir desses conjuntos de dados maciços. Além disso, existem livros excelentes sobre bioinformática de *microarrays* que podem ser usados para um estudo inicial do assunto, como o *Microarray Bioinformatics*, de Stekel (2003). Kohane *et al.* (2002) também fornecem uma visão geral abrangente da análise de *microarray*.

■ Amostras de tecido

Em comparação com muitos tecidos usados para criar perfis de expressão gênica, a pele é relativamente de fácil acesso. Embora grande parte da pesquisa esteja focada em cosmecêuticos para a pele facial, a biopsia da pele do rosto é habitualmente problemática por motivos cosmecêuticos. É razoável pressupor que, em determinadas ocasiões, outras áreas de pele mais acessíveis, como as do antebraço, do dorso ou das nádegas sejam uma alternativa acessível para a realização de experiências diretamente na face e, na verdade, muitas publicações já se concentraram nessas áreas. Por outro lado, há evidências suficientes de que a pele do rosto é diferente o suficiente da pele de outros locais do corpo para justificar investigações específicas. Graças ao surgimento de tecnologias de marcação de alvo extremamente sensíveis com *microarrays*, é possível coletar fragmentos muito pequenos de pele e ainda gerar dados de *microarray* de alta qualidade.

Isso levou alguns pesquisadores a elaborarem abordagens interessantes de coleta de amostras da pele que são menos invasivas do que as biopsias em saca-bocado de espessura total (Zuber, 2002) ou até aspiração de bolhas. Por exemplo, Paludan e Thestrup-Pedersen (1992) isolaram RNA de epiderme por meio de raspagem simples da pele com uma lâmina de bisturi. Mais recentemente, Wong *et al.* (2004) demonstraram a coleta de amostras da epiderme para estudos de *microarray* usando repetidamente fitas adesivas e Lee *et al.* (2004) elaboraram um dispositivo abrasivo que possibilita a coleta de células epidérmicas para subsequente perfil de expressão gênica. Obviamente, um dos limites dessas técnicas de amostragem é que apenas células epidérmicas das camadas superiores (predominantemente as células do estrato córneo) são isoladas e analisadas, perdendo as respostas potencialmente interessantes das camadas inferiores da pele. Todavia, essas abordagens são menos invasivas e podem ser apropriadas para alguns tipos de estudos.

Em relação ao tema da medição de respostas gênicas em diferentes camadas e componentes da pele, tecnologias como *laser Capture Microdissection* (LCM – Espina *et al.*, 2007) têm sido empregadas para isolar regiões específicas da pele e definir como diferentes vias de expressão podem se comunicar entre si para modular importantes aspectos da biologia de pele. Como ocorre nas técnicas de pequenas amostragens, a adoção da LCM está se acelerando como resultado dos avanços nas tecnologias de preparação de alvo com *microarray* de amostras. Há a perspectiva de impacto significativo na compreensão da comunicação intracelular na pele.

► Futuro

Microarrays provaram ser uma ferramenta muito útil para a análise da expressão gênica na pele e já estão tendo um impacto significativo na indústria do cuidado com a pele. No entanto, as tecnologias de *microarray* surgiram pela primeira vez há mais de uma década, e ocorreram avanços significativos, tanto em ciência quanto em tecnologia, que prometem continuar a modificar a pesquisa de cosmecêuticos. Alguns desses desafios são brevemente descritos a seguir.

■ Taxa de transferência crescente para a seleção de ingredientes

À medida que as tecnologias de *microarray* continuam a amadurecer, é razoável supor que os custos continuarão a diminuir e a capacidade de executar estudos mais complexos e de maior porte continuará a aumentar. Enquanto muitas plataformas de *microarray* mais antigas tinham a capacidade de medir quase todos os genes no genoma humano em um único *chip*, as novas tecnologias tornam possível medir até 96 genomas em uma única placa (consulte: www.affymetrix.com/genetitan). Essas novas tecnologias prometem uma abordagem de alto rendimento para a compreensão dos ingredientes dos produtos para cuidados com a pele, possibilitando que os pesquisadores de cosmecêuticos sejam capazes de rastrear centenas ou mesmo milhares de ingredientes potenciais em busca de uma assinatura ótima de expressão gênica.

■ MicroRNA e sua atuação na pele

Os mRNA não são a única espécie de RNA que tem uma influência significativa na biologia de pele. Nos últimos anos, foram descobertos microRNA (miRNA), que são moléculas de RNA endógenas diminutas (22 a 35 nucleotídeos de comprimento) as quais, comprovadamente, desempenham um papel importante no desenvolvimento e na diferenciação das células.

Como eles parecem ser reguladores centrais da diferenciação e a pele é um sistema orgânico que se diferencia rapidamente, constatou-se que miRNA desempenham um papel importante na biologia da pele e nas doenças cutâneas e, provavelmente, são capazes de fornecer *insights* ainda mais profundos sobre o desenvolvimento e o envelhecimento da pele. O acúmulo e a regulação dos miRNA foram estudados com sucesso, por meio de *microarrays*, assim como tecnologias quantitativas de RT-PCR, e é muito provável que novas espécies de miRNA sejam identificadas à medida que avancem as tecnologias de sequenciamento da próxima geração.

■ Impacto das tecnologias de sequenciamento da próxima geração

Os *microarrays* têm sido o carro-chefe de muitos laboratórios de genômica na última década. No entanto, novas tecnologias com base em sequenciamento estão surgindo e ameaçam deslocar os *microarrays* como método primário de medir os transcritos. Essas tecnologias, conhecidas como RNA-Seq (sequenciamento de RNA) ou DGE (*digital gene expression profiling*), aproveitam os fabulosos avanços das tecnologias

de sequenciamento de última geração que revolucionaram o *Human Genome Project*. No entanto, em vez de sequenciamento do DNA genômico, RNA-Seq/DGE concentra-se no sequenciamento de todos os transcritos em uma amostra e simplesmente conta quantas vezes um determinado transcrito é representado. Embora o trabalho significativo sobre controle de qualidade e otimização de projeto experimental ainda precise ser concluído, o RNA-Seq/DGE promete ser mais quantitativo que os *microarrays*, fornecendo uma contagem real da abundância de transcrição, em vez de uma estimativa com base na intensidade fluorescente. Além disso, essa tecnologia baseada em sequenciamento é capaz de mensurar, ao mesmo tempo, todos os RNA existentes em uma amostra, inclusive mRNA, miRNA e outros RNA não codificadores potencialmente importantes.

Hoje, a análise baseada em sequenciamento de última geração é significativamente mais cara do que *microarrays*, sendo impraticável para grandes experiências. Não obstante, como todas as plataformas tecnológicas da genômica, os custos já caíram substancialmente, e avanços técnicos futuros tornarão essa plataforma mais exequível.

► Conclusão

Comercialmente, a genômica tem sido classicamente considerada “propriedade” da indústria farmacêutica. No entanto, tecnologias de genômica, como perfil de expressão gênica, têm o potencial de impactar todas as indústrias que se concentram em interações biológicas com o meio ambiente. A genômica emergiria como uma tecnologia importante para os cosmecêuticos e também para a indústria de produtos de cuidados com a pele. Com a ressalva de que essa é uma disciplina científica importante e complexa, e não apenas uma ferramenta de *marketing*, existe um futuro significativo para a genômica no mercado de cuidados com a pele. Este capítulo enfoca uma subdisciplina muito específica do campo “ômica”, e é importante mencionar que muitas outras disciplinas, variando de genotipagem a análise da comunidade microbiana, também terão uma participação importante na definição do futuro da indústria de cosmecêuticos. A combinação dessas disciplinas possibilita uma compreensão ainda maior do consumidor, com consequente abordagem verdadeiramente direcionada aos cuidados com a pele.

► Bibliografia

- Alwine JC, Kemp DJ, Stark GR. Methods for detection of specific RNAs in agarose gels by transfer to diazobenzyloxymethyl-paper and hybridization with DNA probes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74:5350-4.
- Bissett DL, Farmer T, McPhail S *et al.* Genomic expression changes induced by topical N-acetyl glucosamine in skin equivalent cultures *in vitro*. *J. Cosmetic Dermatol.* 2007;6:232-8.
- Blalock E. *A beginner's guide to microarrays*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer; 2003.
- Calvo E, Luu-The V, Morissette J *et al.* Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008;112:186-93.
- Clemmensen A, Andersen KE, Clemmensen O *et al.* Genome-wide expression analysis of human *in vivo* irritated epidermis: Differential profiles induced by sodium lauryl sulfate and nonanoic acid. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130:2201-10.

- Cope L, Hartman SM, Göhlmann HWH *et al.* Analysis of Affymetrix GeneChip data using amplified RNA. *Biotechniques* 2006;40:165-70.
- De Winter S, Vink AA, Roza L *et al.* Solar-simulated skin adaptation and its effect on subsequent UV-induced epidermal DNA damage. *J Invest. Dermatol.* 2001;117:678-682.
- Espina V, Heiby M, Pierobon M *et al.* Laser capture microdissection technology. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2007;7:647-57.
- Finlay DR, Date A, Matheny HE *et al.* Genomics analysis of the reduced antioxidant capacity of aging skin and its restoration by olive derivatives and yeast ferment filtrate. European Academy of Dermatology & Venereology. Berlin, Germany. 2009.
- Fisher GJ, Kang S, Varani J S *et al.* Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch. Dermatol.* 2002;138:1462-70.
- Fu JJJ, Hillebrand GG, Raleigh P *et al.* A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. *Br. J. Dermatol.* 2010;162:647-54.
- Gazel A, Ramphal P, Rosdy M *et al.* Transcriptional profiling of epidermal keratinocytes: Comparison of genes expressed in skin, cultured keratinocytes, and reconstituted epidermis, using large DNA microarrays. *J. Invest. Dermatol.* 2003;121:1459-68.
- Gerhold DL, Jensen RV, Gullan SR. Better therapeutics through microarrays. *Nature Genet. Suppl.* 2002;32:547-52.
- Hantash BM, Bedi VP, Chan KF *et al.* Ex vivo histological characterization of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg. Med.* 2007;29:87-95.
- Hildebrand J, Rutze M, Walz N *et al.* A comprehensive analysis of microRNA expression during human keratinocyte differentiation *in vitro* and *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131:20-9.
- Holtkötter O, Scholtmann K, Hofheinz H *et al.* Unveiling the molecular basis of intrinsic skin aging. *Intl. J. Cosmet. Sci.* 2005;17:263-9.
- Hu T, Khambatta ZS, Hayden PJ *et al.* Xenobiotic metabolism gene expression in the EpiDerm™ *in vitro* 3D human epidermis model compared to human skin. *Toxicol. In vitro* 2010;24:1450-63.
- Jarrold BB, Binder RL, Mullins LA *et al.* Expression profiles of stratum corneum lipid metabolism pathways associated with intrinsic and extrinsic aging. American Academy of Dermatology. San Francisco, California, USA. 2009a.
- Jarrold BB, Mullins LA, Reichling TD *et al.* Hexamidine induced effects on the expression of stratum corneum lipid metabolism pathways. American Academy of Dermatology. San Francisco, California, USA. 2009b.
- Kaczvinsky JR, Grimes PE. Practical applications of genomics research for treatment of aging skin. *J. Drugs Dermatol.* 2009;8:s16-9.
- Kohane IS, Kho A, Butte AJ. *Microarrays for an integrative genomics.* Boston; MIT Press; 2002.
- Kristensen M, Larsen CG, Jørgensen P *et al.* RNA purification from epidermal suction blisters. *Acta Derm Venereol.* 1991;71:423-6.
- Lee D-D, Zavadil J, Tomic-Canic M *et al.* Comprehensive transcriptional profiling of human epidermis, reconstituted epidermal equivalents, and cultured keratinocytes using DNA microarray chips. *Methods Molec. Biol.: Epidermal Cells.* 2010;585:193-223.
- Lee J-M, Carson R, Arce C, Mahajan M *et al.* Development of a minimally invasive epidermal abrasion device for clinical skin sampling and its applications in molecular biology. *Intl. J. Cosmet. Sci.* 2009;31:27-39.
- Lener T, Moll PR, Rinnerthaler M *et al.* Expression profiling of aging in the human skin. *Exptl. Gerontol.* 2006;41:387-97.
- Mahé YF, Martin R, Billoni N *et al.* Induction of the skin endogenous protective mitochondrial MnSOD by *Vitreoscilla filiformis* extract. *Intl. J. Cosmet. Sci.* 2006;28:277-87.
- Majmudar G, Jacob G, Laboy Y *et al.* An *in vitro* method for screening skin whitening products. *J. Cosmet. Sci.* 1998;49:361-7.
- Marionnet C, Bernard F, Dumas A *et al.* Modulation of gene expression induced in human epidermis by environmental stress *in vitro*. *J. Invest. Dermatol.* 2003;121:1447-58.
- McAdams HH, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;84:814-9.
- Mnich CD, Hoek KS, Virkki LV *et al.* Green tea extract reduces induction of p53 and apoptosis in UVB-irradiated human skin independent of transcriptional controls. *Exp. Dermatol.* 2009;18:69-77.
- Mullins LA, Ha R, Jarrold BB *et al.* Evaluation of topically applied hyaluronic acid in human skin equivalent cultures. European Academy of Dermatology & Venereology. Berlin, Germany. 2009.
- Murakami T, Fujimoto M, Ohtsuki M *et al.* Expression profiling of cancer-related genes in human keratinocytes following non-lethal ultraviolet B irradiation. *J. Dermatol. Sci.* 2001;27:121-9.
- Paludan C, Thestrup-Pedersen K. Use of the polymerase chain reaction in quantification of interleukin 8 mRNA in minute epidermal samples. *J. Invest. Dermatol.* 1992;99:830-5.
- Puizina-Ivić N. Skin aging. *Acta Dermatoven APA.* 2008;17:47-54.
- Robinson MK, Tiesman JP, Binder RL *et al.* Immune and inflammatory gene expression profiles of chronological skin aging and photoaging. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(Suppl. 2):AB34.
- Robinson MK, Binder RL, Griffiths CEM. Genomic-driven insights into changes in aging skin. *J. Drugs Dermatol.* 2009a;8:s9-11.
- Robinson MK, Mills, KJ, Trejo AV *et al.* Reduction in gene expression related to inflammation by skin barrier improving agent, niacinamide. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2009b;60 (Suppl.1), AB83.
- Sand M, Gambichler T, Sand D *et al.* MicroRNAs and the skin: Tiny players in the body's largest organ. *J. Dermatol. Sci.* 2009;53:169-75.
- Sanders JE, Goldstein BS, Leotta DF. Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown: a review of the literature. *J. Rehabil. Res. Develop.* 1995;32:214-226.
- Scherer A. *Batch effects and noise in microarray experiments: Sources and solutions.* West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2009.
- Schroeder P, Scheike SM, Morita A. Premature skin aging by infrared radiation, tobacco smoke and ozone. In: Gilchrist BA, Krutmann J, editors. *Skin aging.* Heidelberg: Springer;2006:45-53.
- Sextius P, Marionnet C, Bon F-X *et al.* Large scale study of epidermal recovery after stratum corneum removal: dynamics of genomic response. *Exp. Dermatol.* 2009;19:259-68.
- Stekel D. *Microarray bioinformatics.* Cambridge, United Kingdom; Cambridge University Press; 2003.
- Sudel KM, Venzke K, Mielke H *et al.* Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: Beneficial effects of soy extract. *Photochem. Photobiol.* 2005;81:581-7.
- Tiesman J.P. From bench to beauty counter: Using genomics to drive technology development for skin care. *J. Drugs Dermatol.* 2009a;8:s13-5.
- Tiesman JP. *Skin genomic signatures: The route to better cosmetic ingredients.* European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology. Berlin, Germany. 2009b.
- Tu Y, Stolovitzky G, Klein U. Quantitative noise analysis for gene expression microarray experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002;99:14031-6.
- Viale A, Li J, Tiesman J, Hester S *et al.* Big results from small samples: Evaluation of amplification protocols for gene expression profiling. *J. Biomol. Tech.* 2007;18:150-61.
- Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.* 2009;10:57-63.
- Wong, R, Vynga, T, Morhenn, V *et al.* Use of RT-PCR and DNA Microarrays to Characterize RNA Recovered by Non-Invasive Tape Harvesting of Normal and Inflamed Skin. *J. Invest. Dermatol.* 2004;123:159-167.
- Zuber TJ. Punch biopsy of the skin. *Am. Fam. Physician.* 2002;65:1155-8.

13

Cosmecêuticos e suas Interações Moleculares I Receptores Toll-like e Neuropeptídios

Laurent Misery

Marius Anton Ionescu

- *Introdução, 108*
- *Receptores toll-like, 108*
- *Neuropeptídios, 111*
- *Conclusão, 115*
- *Bibliografia, 115*

► Introdução

Os conhecimentos sobre as interações biomoleculares no uso dos cosmecêuticos têm aumentado com o passar do tempo. Duas descobertas básicas são os receptores *toll-like* (TLR) e as vias metabólicas dos neuropeptídeos, bem como suas ações nos produtos cosmecêuticos. Neste capítulo, as diferentes interações biomoleculares e como elas podem ser exploradas no mundo da cosmecêutica serão discutidas.

► Receptores toll-like

■ Definição e mecanismos de ativação

Os TLR são receptores transmembrana, os quais fazem parte dos mecanismos do sistema imune inato. A participação e os mecanismos da imunidade inata foram, há pouco tempo, considerados mais complexos do que os mecanismos inespecíficos: ativação do complemento e fagocitose.

A cascata das respostas “inflamatórias” deflagrada por leveduras (espécies de *Malassezia*), bactérias (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*) ou vírus (como os papilomavírus humanos – HPV) foi há pouco relacionada aos TLR ativado por fatores agravadores em doenças inflamatórias, como, por exemplo, dermatite seborreica (DS), acne e dermatite atópica.

O sistema de defesa imediato é ativado pelos TLR, receptores específicos das células de tecidos de “barreira” ou “interface”, como trato gastrointestinal, pulmões e pele. Os queratinócitos, as células de Langerhans, os macrófagos, os monócitos e os granulócitos da pele expressam TLR.

Os TLR conseguem reconhecer estruturas microbianas denominadas PAMP (padrões moleculares associados a patógenos) de bactérias, leveduras e vírus. Até o momento, já foram descritos mais de 11 tipos de TLR (Figura 13.1).

Os TLR apresentam um domínio extracelular (sobretudo leucina) que reconhece ligantes microbianos e um domínio intracitoplasmático do receptor para IL-1 e proteína MyD88 com homologia *toll*-IL-1R (TIR). O domínio intracelular participa direto da indução da resposta celular (suprarregulação de citocinas pró-inflamatórias e peptídeos antimicrobianos).

O processo de ligação entre uma estrutura microbiana e o domínio extracelular de TLR deflagra um sinal que inicia uma sucessão de estágios envolvendo mensageiros específicos

de inflamação e resultando na liberação de várias citocinas e defensinas (Figura 13.2).

O receptor *toll-like* 2 (TLR 2) é ativado por bactérias e leveduras, e pode deflagrar uma cascata inflamatória envolvendo IL-1, IL-6, IL-8 e outras citocinas.

■ Doenças inflamatórias com envolvimento microbiano e ativação

Inflamação induzida por bactérias pode ser encontrada na:

- Acne: *Propionibacterium acnes* ativa TLR 2
- Dermatite atópica: *Staphylococcus aureus* ativa TLR 2
- Hanseníase: *Mycobacterium leprae* ativa TLR 2
- Borreliose/doença de Lyme: *Borrelia burgdorferi* ativa TLR 2.

Inflamação induzida por leveduras pode ser encontrada na:

- Dermatite seborreica: *Malassezia* ativa TLR 2
- Candidíase: espécies de *Candida* ativam TLR 2.

Verrugas (papilomavírus) ativam TLR 7, TLR 8. Em uma doença inflamatória crônica como psoríase, *Malassezia furfur* pode deflagrar a ativação de TLR 2, TLR 7, TLR 8, TLR 9.

■ Achado em algumas dermatoses

Acne

O TLR 2 é o mais envolvido dos TLR: os glicopeptídeos da parede de *P. acnes* são ligantes ativos de TLR 2 e TLR 4. *Propionibacterium acnes*, ao agir sobre TLR 2, induz a secreção das citocinas IL-6 e IL-8 pelos queratinócitos foliculares, e IL-8 e IL-12 por macrófagos, induzindo inflamação. A expressão dos peptídeos antimicrobianos dos sebócitos e queratinócitos pode ser suprarregulada (parte importante da resposta imune inata do folículo pilossebáceo).

As alterações nos lipídios do sebo (modificação na razão das diferentes frações de lipídios) induzem modificações na diferenciação dos queratinócitos e da secreção de IL-1, resultando em hiperqueratose infrainfundibular e indução da formação de microcomedões.

Dermatite atópica

Há cada vez mais evidências da participação de TLR 2 e de TLR 4 na suscetibilidade da dermatite atópica – condição cutânea inflamatória associada ao comprometimento da função de barreira da pele (perda da função do gene da filagrina) e à suscetibilidade à infecção cutânea (*Staphylococcus aureus*). Em

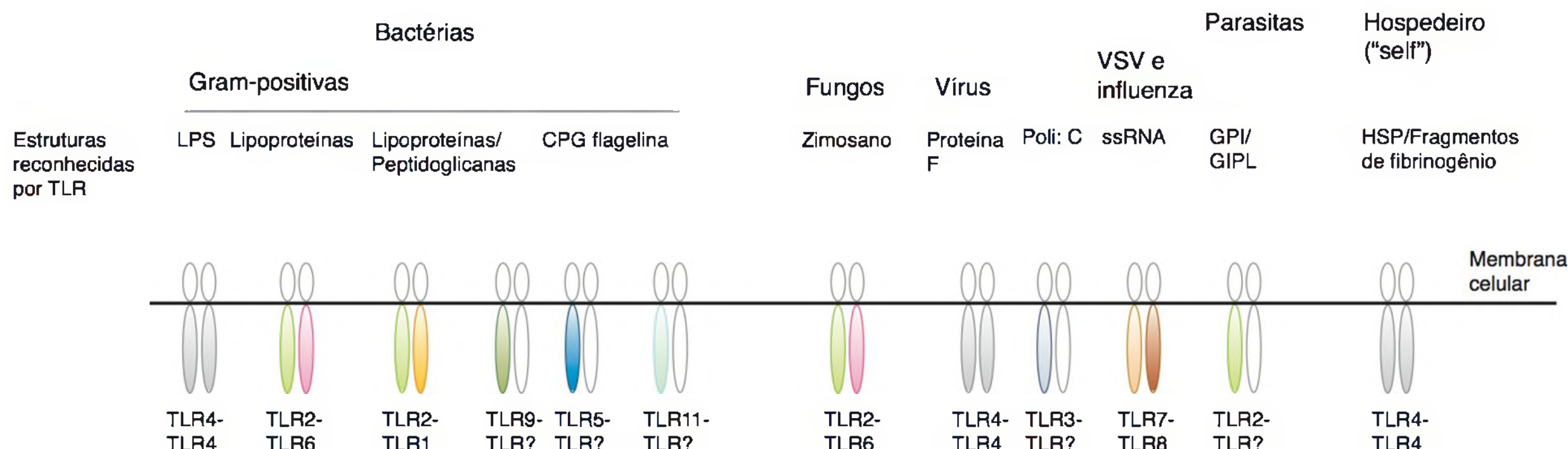


Figura 13.1 Tipos de receptores toll-like em seres humanos.

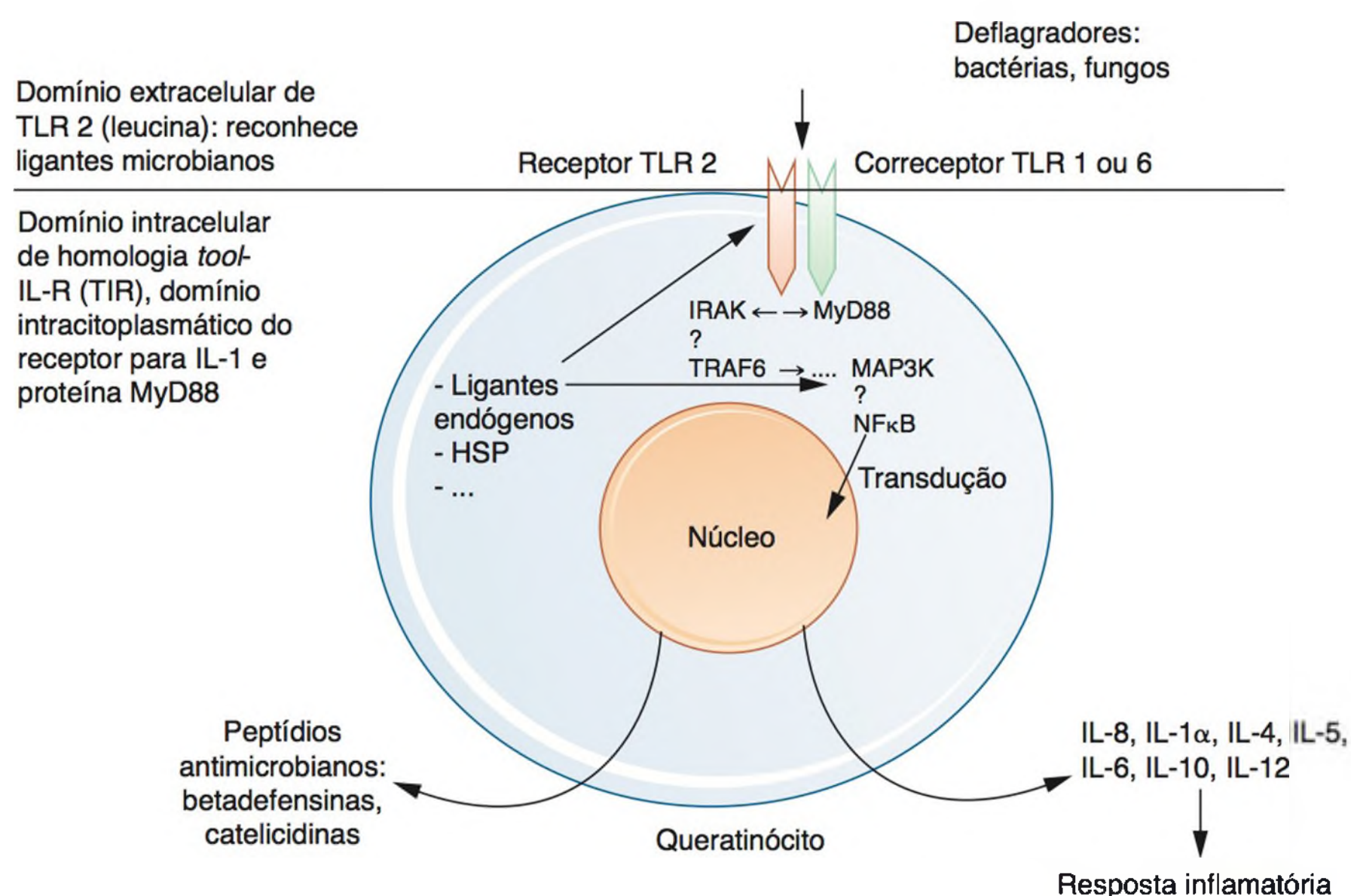


Figura 13.2 Receptor toll-like 2 – mecanismos simplificados de ativação.

mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica, *S. aureus* coloniza a pele com lesões assim como a pele íntegra, em comparação com apenas 5% das pessoas saudáveis. Os queratinócitos na dermatite atópica também produzem quimiocinas que favorecem o influxo de eosinófilos e linfócitos Th2. Já foi constatado que a inflamação predominante por Th2 promove ligação cutânea preferencial com *S. aureus* em comparação ao ambiente com predominância de linfócitos Th1.

Queratinócitos conseguem responder a patógenos bacterianos, fúngicos e virais que penetraram no estrato córneo por meio da produção de duas classes importantes de peptídeos endógenos, *betadefensinas* e *catelicidinas*. A betadefensina 1 é expressada constitutivamente, enquanto a betadefensina 2 (hBD2) é, de modo substancial, suprarregulada por estímulos antigênicos.

Os ensaios *in vitro* revelaram sinergia entre betadefensina 2 na destruição de *S. aureus*, colocando em evidência a importância de hBD2 na defesa inicial contra *S. aureus*.

Anormalidades na via de sinalização de TLR 2 (e na liberação de betadefensinas 2) fazem parte do complexo mecanismo da dermatite atópica.

Dermatite seborreica e TLR 2

O TLR 2 consegue reconhecer os componentes de leveduras, sobretudo o zimosano (padrões de leveduras) de *Candida albicans* e de espécies de *Malassezia*. Na dermatite seborreica (DS), a densidade de *Malassezia* não é proporcional à gravidade da doença, envolvendo a noção de reatividade do hospedeiro com a expressão microbiana modificada dos ligantes que interagem com elementos da resposta imune inata como TLR 2. Esses TLR fazem parte dos PRR (receptores de reconhecimento de padrão) que também incluem as *lectinas* para promover a resposta imune inata à exposição a fungos, resultando em uma resposta inflamatória. Os PRR se ligam ao PAMP (padrão molecular associado ao patógeno). O reconhecimento fundamenta-se, sobretudo, na expressão de componentes da parede celular da *Malassezia*, que é uma estrutura complexa constituída por glicanas, glucanas e quitina (da parede celular).

Modulação de receptores toll-like

Já foram elaborados vários testes *ex-vivo* focalizados na modulação de TLR 2 na pele humana em contato com diferentes micróbios.

Uma associação de um extrato vegetal natural (da família *Ombelliferae*) com um lipídio sintético de cadeia longa, denominado TLR 2-regul® foi testada em pele humana normal (*ex vivo*), em contato com extrato microbianos de *M. furfur*, *S. aureus* ou *P. acnes*, com o propósito de avaliar a expressão de IL-8. Como se sabe, IL-8 é uma das principais citocinas expressadas pela ativação de TLR 2 nos queratinócitos em contato com extratos microbianos.

Explantos cutâneos tratados com TLR 2-regul® em contato com todos os extratos microbianos apresentam redução significativa de IL-8 (redução de 82% em comparação ao controle, $p < 0,001$), em comparação com todos os extratos microbianos e com pele previamente tratada com anticorpo monoclonal anti-TLR 2 (Figuras 13.3 a 13.5).

Foi observada melhora clínica com TLR 2-regul®, na forma de monoterapia como emulsão óleo/água (O/A), após o uso em três séries de pacientes com diagnóstico de doenças cutâneas inflamatórias agravadas por micróbios: DS ou eczema atópico ou acne inflamatória leve. Nos adultos com formas de leves a moderadas de DS facial, foi observada, na quarta semana, uma redução significativa da intensidade do eritema, da sensação de queimação, do prurido e da intensidade da descamação (Figura 13.6).

Em pacientes adultos com acne inflamatória de intensidade moderada, as lesões inflamatórias diminuíram de modo significativo, em comparação com o grupo tratado com excipiente (Figura 13.7). No caso de pessoas com dermatite atópica moderada ($15 < \text{SCORAD} < 30$), durante a crise, as quais não usavam medicamentos tópicos ou sistêmicos para a dermatite atópica, um creme com TLR 2-regul®, aplicado 2 vezes/dia durante 3 semanas, promoveu uma melhora bastante significativa em 87% dos pacientes (Figura 13.8).

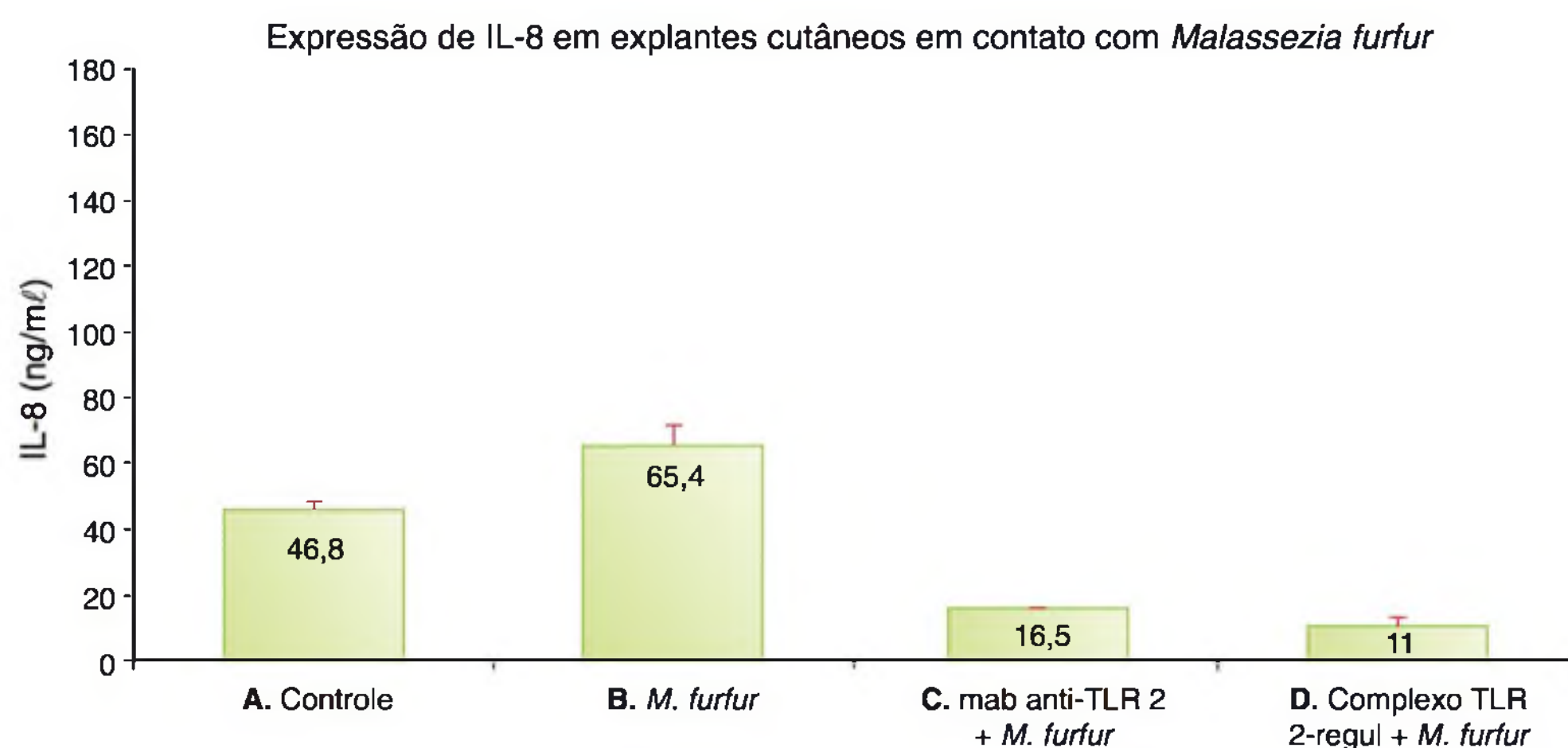


Figura 13.3 Expressão de explantes cutâneos de IL-8 em contato com *M. furfur* tratado com TLR 2-regul®. (A) Controle; (B) extrato de *M. furfur*; (C) pré-tratamento com anticorpo monoclonal anti-TLR 2 + *M. furfur*; (D) pré-tratamento com complexo TLR 2-regul® + *M. furfur*.

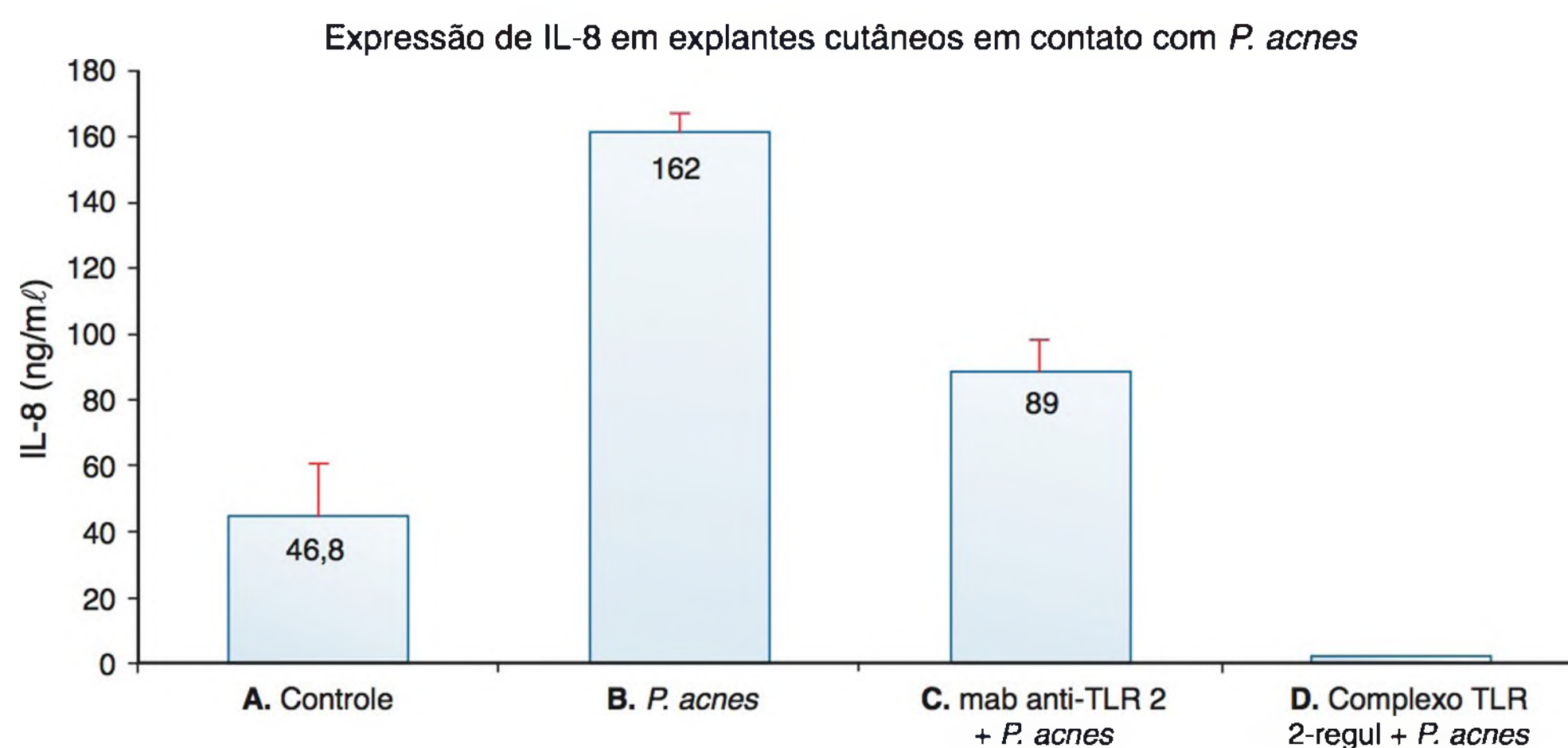


Figura 13.4 Expressão de IL-8 em explantes cutâneos em contato com *P. acnes* tratado com TLR 2-regul®. (A) Controle; (B) extrato de *P. acnes*; (C) pré-tratamento com anticorpo monoclonal anti-TLR 2 + *P. acnes*; (D) pré-tratamento com complexo TLR 2-regul® + *P. acnes*.

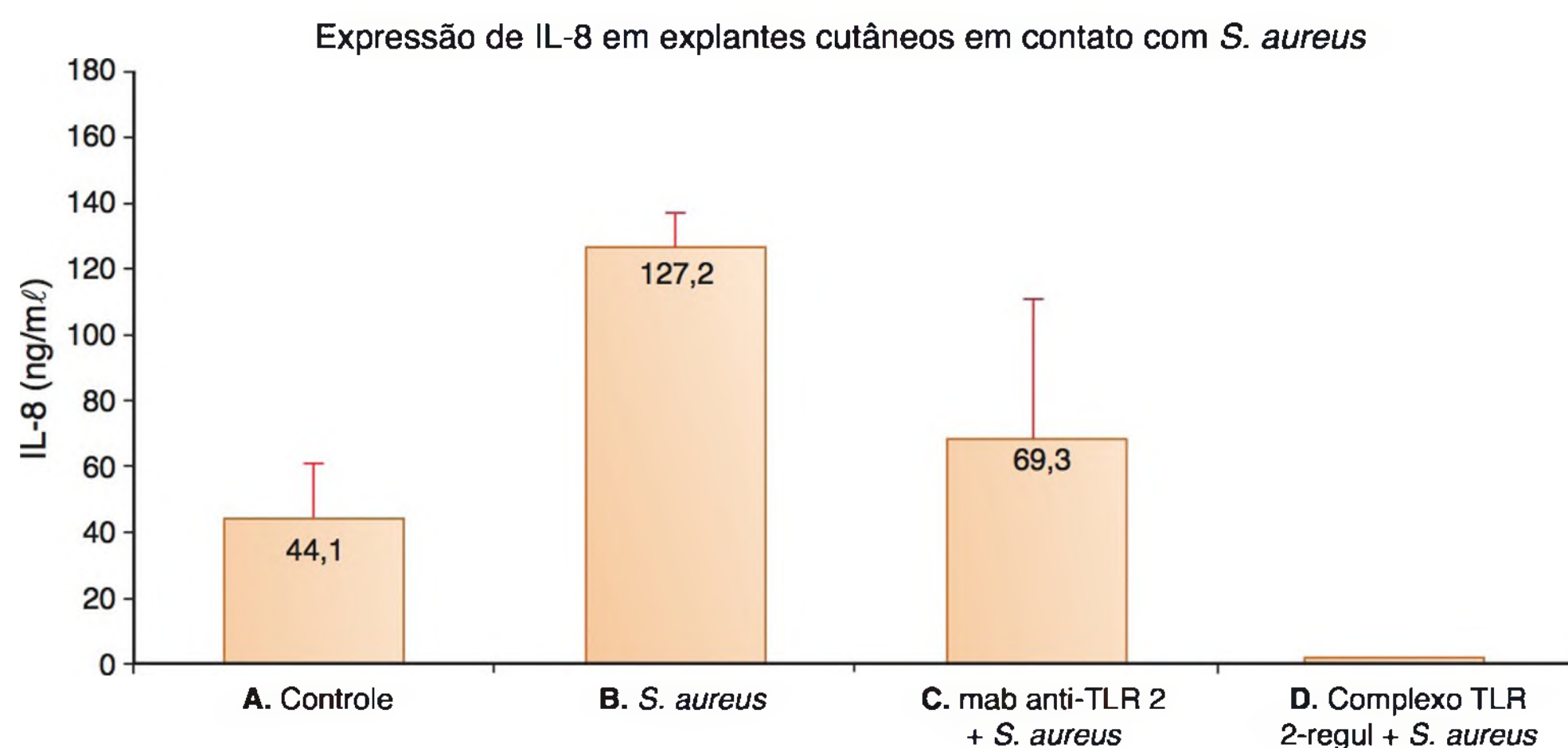


Figura 13.5 Expressão de IL-8 em explantes de pele em contato com *S. aureus* tratado com TLR 2-regul®. (A) Controle; (B) extrato de *S. aureus*; (C) pré-tratamento com anticorpo monoclonal anti-TLR 2 + *S. aureus*; (D) pré-tratamento com complexo TLR 2-regul® + *S. aureus*.



Figura 13.6 Paciente com DS tratado durante 4 semanas com emulsão óleo/água contendo TLR 2-regul®.

► Neuropeptídios

■ Neurobiologia da pele

Inervação da pele

A pele é um dos órgãos sensoriais. A inervação cutânea é muito densa, e as fibras nervosas inervam a pele desde a hipoderme, a derme e a epiderme até as camadas mais externas da epiderme. Todavia, é necessário compreender que as terminações nervosas não são apenas extremidades celulares

que avançam na pele a fim de obter informações e transmiti-las para o sistema nervoso central. As terminações nervosas sensoriais e, obviamente, as autônomas estão envolvidas em numerosas interações na pele.

Conexões anatômicas

Na pele, os neurônios apresentam contatos anatômicos entre as células cutâneas por meio de terminações axônicas, contendo vesículas neurosecretoras. Tais conexões poderiam ser consideradas sinapses. Os contatos entre os neurônios e as células epidérmicas foram descritos pela primeira vez por



Figura 13.7 Paciente com acne tratado durante 3 meses com emulsão óleo/água contendo TLR 2-regul®.

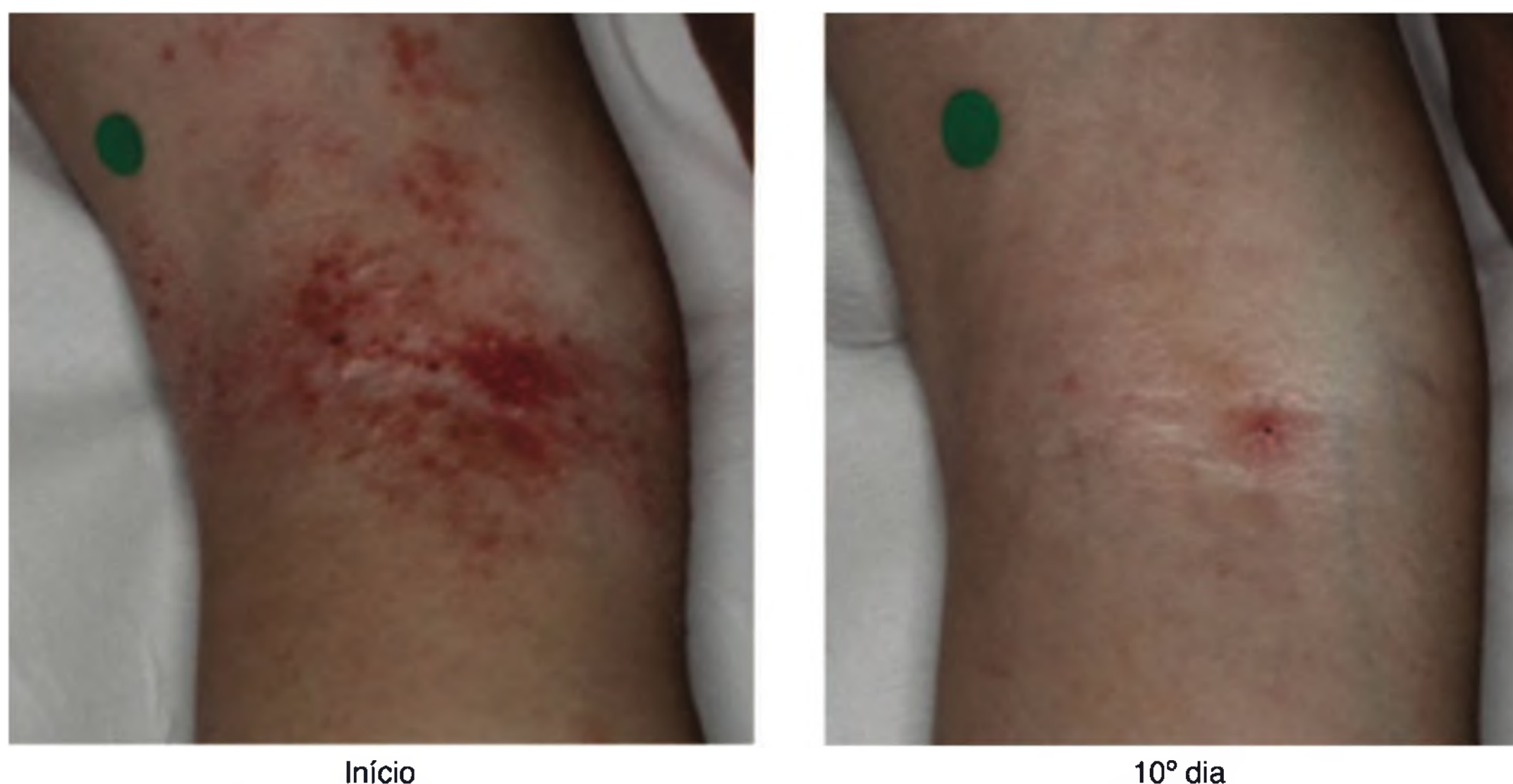


Figura 13.8 Paciente com dermatite atópica tratado com emulsão óleo/água contendo TLR 2-regul®.

Friedrich Merkel (desde então, essas células são denominadas células de Merkel).

As células de Merkel, ou células neuroendócrinas epidérmicas, estão, em geral, em contato com as terminações nervosas. Paul Langerhans também suspeitou dessas conexões com as células de Langerhans.

Essa hipótese foi confirmada há pouco tempo. As células de Langerhans estão em contato com os axônios por meio de seus corpos celulares e dendritos. Já foram descritos contatos

entre as fibras nervosas e os queratinócitos na epiderme. Mais recentemente, foram descritas conexões entre os melanócitos. Foram observados contatos entre as fibras nervosas e os mastócitos na derme.

Células dendríticas dérmicas foram, há pouco, observadas em contato com os axônios. Os nervos perivasculares, entretanto, estão confinados à interface entre a adventícia e a camada de musculatura lisa da túnica média (Figura 13.9).

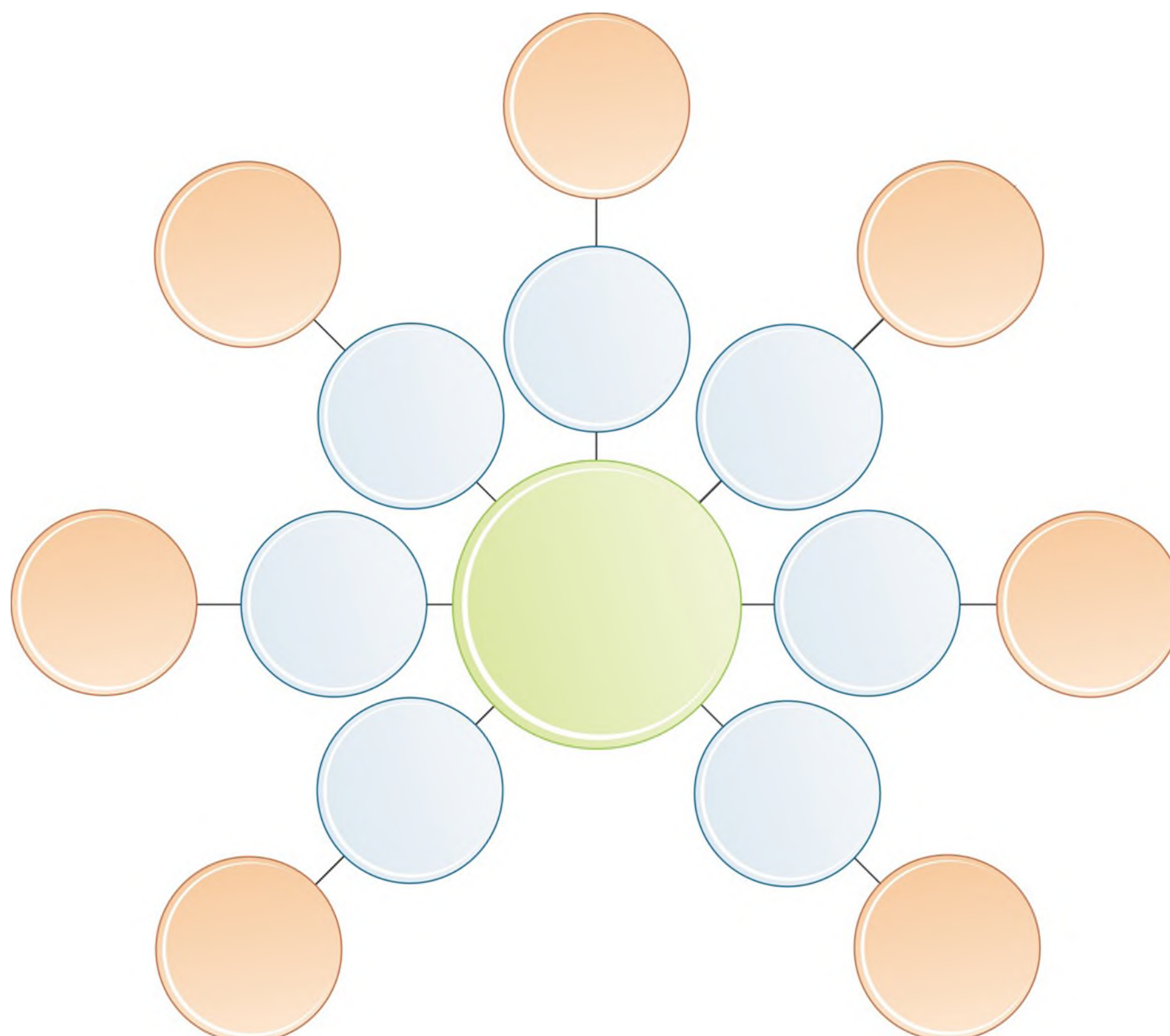


Figura 13.9 Cocultura em três compartimentos com equivalentes de medula espinal (no centro), núcleos sensoriais e epiderme (na periferia). Nesse modelo, os neurônios conseguiram produzir axônios, que estão direcionados para o equivalente epidérmico. Essas terminações nervosas conseguem conectar-se com queratinócitos e as células de Merkel, como *in vivo*.

Neurotransmissores cutâneos

Entre os numerosos neurotransmissores (ou neuromediadores) e neuro-hormônios, cerca de 40 já foram descritos na pele humana (Tabela 13.1). A maioria consiste em neuropeptídios: substância P, neuropeptídio Y, peptídio intestinal vasoativo (VIP), peptídio histidina-a (PHI), somatostatina, neurotensina, peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), neurocininas, peptídio liberador de gastrina (GRP) e bradiginina.

Outros são neuro-hormônios (prolactina, hormônio estimulador de melanócitos [MSH], hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]) ou catecolaminas, encefalinas, endorfinas ou acetilcolina. O óxido nítrico (NO) é o neurotransmissor mais simples e mais antigo da pele. A quantidade de neuromediadores na pele varia de acordo com o indivíduo, a doença e sua localização. As concentrações de neuropeptídios na pele variam de 0,1 a 5,5 pmol/g de tecido.

Os neuromediadores são sintetizados por fibras nervosas e pelas células de Merkel, mas também pelas células de Langerhans, por queratinócitos, por melanócitos e por todas as células imunes (granulócitos, linfócitos, monócitos-macrófagos e, em especial, mastócitos). Além disso, a existência de grânulos neurosecretores foi descrita apenas nas terminações nervosas e nas células de Merkel.

Ainda não são conhecidos os mecanismos de síntese dos neurotransmissores por outras células. A maioria das células cutâneas também apresenta receptores para os neuromediadores.

Elos funcionais entre a pele e o sistema nervoso

Foi descrita uma interdependência entre nervos cutâneos (epiderme, derme, anexos) e células de Merkel, as quais poderiam assegurar suporte metabólico para os axônios. A eliminação seletiva dessas células faz com que as terminações nervosas apresentem limiar de excitabilidade mais elevado. Se não houver células de Merkel, os nervos precisam de um estí-

mulo mais forte para serem deflagrados. Essas células teriam o potencial de participar no posicionamento dos nervos. Além disso, possivelmente regulam a posição das terminações nervosas, bem como fornecem informações sobre sua localização no organismo.

Neuromediadores exercem efeitos nas células cutâneas. Essa ação ocorre com maior frequência via receptores ligados à proteína G. Neuromediadores modulam funções de todos os tipos de células cutâneas: endoteliais, musculares, células das glândulas écrinas ou apócrinas, células imunes, fibroblastos, células epidérmicas. Este trabalho não se propõe a descrever todos os efeitos dos neurotransmissores na pele, mas é necessário ter em mente que eles influenciam todos os mecanismos na pele.

O sistema neuroendocrinoimunocutâneo (NEICS)

Um sistema é definido como um grupo de órgãos e/ou de células que interagem e permitem uma função comum. O sistema neuroendócrino, o sistema imune e a pele compartilham propriedades e apresentam correlações que permitem uma função comum.

Esses três sistemas são, com frequência, considerados independentes uns dos outros. Em contrapartida, é proposto o conceito do NEICS, porque esses três sistemas estão muito ligados em termos anatômicos e fisiológicos, assim como durante a evolução de determinadas doenças. Porém, não podemos esquecer que existem também conexões físicas, tais como contatos celulares entre as fibras nervosas, as células cutâneas e imunes, e ligações químicas, tais como secreção cutânea de neuromediadores e receptores para esses neuromediadores nas células cutâneas. Existem, ainda, ligações funcionais, como, p. ex., modulação de funções cutâneas e/ou imunes pelos neuromediadores, além de interações entre a pele, o sistema nervoso e a imunidade durante a evolução das doenças. Todas as células do NEICS se comunicam, p. ex., por meio de neurotransmissores e citocinas, e medeiam a manutenção da homeostasia entre os diferentes tipos de células.

Outros fatores do NEICS são neurotrofinas: o fator de crescimento de nervo (NGF), o fator neural derivado do encéfalo (BDNF) e as neurotrofinas 3 e 4 (NT-3 e NT-4). Esses são fatores de crescimentos para neurônios, mas também para queratinócitos; além de exercerem efeito antiapoptótico, participam na liberação de neurotransmissores e no controle da inflamação cutânea e do crescimento e da morfogênese dos pelos.

O sistema nervoso e o NEICS têm participação importante na maioria das dermatoses, em especial, nos distúrbios inflamatórios e/ou autoimunes, porque influenciam as células imunes por meio dos neurotransmissores. Eles também estão envolvidos na fisiopatogenia da maioria dos distúrbios cosméticos (Tabela 13.2).

Neurocosméticos

Definição

Neurocosméticos são cosméticos agonistas ou antagonistas dos neurotransmissores cutâneos ou que conseguem inibir os efeitos pró-inflamatórios de alguns neurotransmissores.

Eles pertencem à classe dos cosméticos porque, de acordo com as leis europeias e norte-americanas, “cosméticos são artigos para serem esfregados, derramados, espargidos, borrifados ou terem outro tipo de aplicação tópica no corpo humano

Tabela 13.1 Neurotransmissores na pele.	
Neuropeptídios	Outros
ACTH (hormônio adrenocorticotrófico)	Acetilcolina
CGRP (peptídio relacionado ao gene da calcitonina)	Angiotensina
CRH (hormônio liberador de corticotropina)	DOPA
Endorfinas	Dopamina
Encefalinas	Epinefrina
Galanina	Histamina
GRH (hormônio liberador de gastrina)	Norepinefrina
MSH	NO
Neurocinina A	Serotonina
Neurocinina B	–
Neuropeptídio Y	–
Neurotensina	–
PHI	–
PHM	–
Prolactina	–
PTH (paratormônio)	–
Somatostatina	–
Substância P	–
VIP	–

Tabela 13.2 Condições e distúrbios cosméticos com participação crucial dos neurotransmissores.

Alopecia
Pele ressecada
Eritema
Pele oleosa
Hiperidrose
Obesidade, celulite
Distúrbios da pigmentação
Prurido
Rosácea
Dermatite seborreica
Envelhecimento cutâneo
Pele sensível
Efeitos colaterais induzidos por luz ultravioleta
Cicatrização de feridas

como um todo ou em parte dele, com o propósito de limpar, embelezar, atrair ou modificar a aparência”.

Todos os cosméticos que exercem efeitos sobre o sistema nervoso cutâneo ou que conseguem modular os efeitos dos neurotransmissores na pele poderiam ser considerados neurocosméticos se os efeitos destes fossem limitados à pele ou à epiderme. Visto que as terminações nervosas fazem parte da pele ou da epiderme, não existe contradição.

Em contrapartida, alguns cosméticos não são neurocosméticos, entre eles:

- Cosméticos polissensoriais, que exercem efeitos no tato, no olfato ou em outros sentidos
- Cosméticos com supostos efeitos antiestresse ou psicológicos
- Cosméticos com supostos efeitos no NEICS sem evidências corroboradoras
- Cosméticos com supostos efeitos no sistema nervoso embora sem correlação com o sistema nervoso; p. ex., um agradável creme hidratante.

Infelizmente, algumas indústrias de cosméticos sugerem que seus produtos possam ter essas propriedades sem nenhuma evidência corroboradora. Elas, inclusive, insinuam que as moléculas poderiam tornar feliz a pele das pessoas! Existe uma grande demanda por estudos sérios e convincentes dos neurocosméticos.

Exemplos

Como nas dermatoses, o sistema nervoso da pele induz a ativação das células cutâneas em muitos distúrbios cosméticos. Assim sendo, os neurocosméticos poderiam exercer efeitos bastante interessantes na pele sensível, na rosácea, na DS, no prurido, no envelhecimento cutâneo, nos distúrbios do tecido adiposo etc. (Tabela 13.2). Os efeitos negativos da radiação ultravioleta também poderiam ser evitados.

Diferentes tipos de neurocosméticos poderiam ser propostos. É difícil usar os neuromediadores por causa da extrema fragilidade dos mesmos – elevada labilidade nos cosméticos e meia-vida muito curta na pele (menos de 3 min). Por isso, antagonistas ou agonistas químicos são preferíveis. Também poderiam ser utilizados indutores de inibidores da liberação de neurotransmissores na pele, assim como produtos capazes de induzir ou inibir seu metabolismo, ou, ainda, modular a

síntese. Outros produtos poderiam exercer efeitos nos impulsos nervosos.

A principal indicação é pele sensível (ou reativa, hiperreativa, intolerante ou irritável), a qual é definida pelo aparecimento de eritema e/ou sensação de formigamento, queimação e comichão (possivelmente dor ou prurido). Ela é consequente a vários fatores físicos (radiação UV, calor, frio, vento), químicos (cosméticos, sabão, água, poluição), psicológicos (estresse) ou hormonais (ciclo menstrual). A pele sensível foi descrita, a princípio, na face, mas outras localizações são possíveis, em especial, nas mãos e no escalpo. A fisiopatogenia da pele sensível não é bem compreendida. As únicas proteínas ativadas por fatores físicos e químicos pertencem à família TRP (potencial receptor transitório), como TRPV1. A ocorrência de sensações anormais e vasodilatação demonstra o envolvimento do sistema nervoso da pele. É provável que a inflamação neurogênica resulte da liberação de neurotransmissores como substância P, CGRP (peptídio relacionado ao gene da calcitonina) e VIP (peptídio intestinal vasoativa), que induzem vasodilatação e desgranulação de macrófagos.

Os fabricantes afirmam que os neurocosméticos inibem a inflamação neurogênica ou a vasodilatação induzida por neuropeptídeos. Mais e mais empresas estão produzindo e lançando no mercado neurocosméticos. Muitos cosméticos poderiam ser efetivos contra o prurido graças ao uso de substâncias semelhantes a anestésicos, aminoácidos, endocanabinoides etc.

O futuro

Esses dados novos e fascinantes, assim como a atual revitalização de considerar os seres humanos em sua totalidade, sugerem que os neurocosméticos podem ter um futuro muito promissor.

Algum dia será provável a elaboração de novos tratamentos que modulem o NEICS. Existe um longo caminho até lá, mas essas abordagens terapêuticas já foram utilizadas em pneumologia e enterologia. Em dermatologia, os primeiros estudos foram realizados com capsaicina ou doxepina ou opioides. Embora seja apenas o começo, sabe-se que a fronteira entre cosmecêuticos e medicamentos logo será alcançada.

■ Modelos in vitro de neurocosméticos

Neurocosméticos poderiam ser avaliados pelos testes *in vitro* habituais; contudo, existe uma demanda específica por testes que explorem as interações entre a pele e o sistema nervoso.

Foram realizadas coculturas em dois ou três compartimentos: o primeiro deles é um equivalente epidérmico, com uma cocultura de queratinócitos e células de Merkel; o segundo e o terceiro compartimentos são, respectivamente, os equivalentes dos gânglios das raízes dorsais, gânglios sensoriais e medula espinal, com neurônios e células gliais. Modelos mais simples são derivados desses com diferentes tipos de coculturas de neurônios e pele, neurônios e queratinócitos, neurônios e células de Merkel etc. Nesses modelos, os neurônios conseguem produzir axônios, que são direcionados para o equivalente epidérmico. Tais terminações nervosas conseguem conectar-se com os queratinócitos e com as células de Merkel, como ocorre *in vivo*. Essas conexões são funcionais, e, quando as células estão conectadas, ocorre produção de neuropeptídeos, a qual é incrementada por muitos fatores. Foram testados alguns neurocosméticos, que apresentam a capacidade de diminuir (ou,

às vezes, aumentar) a liberação de neuropeptídios. Estudos eletrofisiológicos também são possíveis com esses modelos.

► Conclusão

Interações entre cosmecêuticos e estruturas cutâneas biomoleculares podem resultar em bons sinais de melhora no campo da cosmecêutica.

Imunidade inata é uma área de pesquisa recém-desenvolvida, e o interesse nela está crescendo de maneira contínua entre os dermatologistas em decorrência dos novos potenciais fisiopatológicos e terapêuticos. A elaboração de ingredientes ativos com capacidade de modular essa resposta de defesa imediata abre novas possibilidades de exploração de dermatoses inflamatórias agravadas por microrganismos tais como *P. acnes*, *S. aureus* ou *M. furfur*. Os TLR são importantes estruturas pró-inflamatórias que já foram estudadas e neutralizadas.

Outra área de atuação é a neurociência, com os neurocosméticos sendo as fronteiras e os limites entre:

- A cosmetologia e a dermatologia
- A pele e o sistema nervoso
- A ciência e o embuste.

Tem-se esperança de que os estudos voltados a esses temas sejam cada vez mais científicos.

► Bibliografia

- Ansel JC, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnett N, Payan D. Skin – nervous system interactions. *J Invest Dermatol*. 1996; 106:198-204.
- Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, Buommino E. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res*. Jan 2006; 297(7):280-8.
- Bellew S, Thiboutot D, Del Rosso JQ. Pathogenesis of acne vulgaris: what's new, what's interesting and what may be clinically relevant. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10(6):582-5.
- Berardesca E, Fluhr JW, Maibach HI. *Sensitive skin syndrome*. New York: Taylor&Francis; 2006.
- Boulais N, Pereira U, Lebonvallet N, Misery L. The whole epidermis as the forefront of the sensory system. *Exp Dermatol*. 2007; 16:634-45.
- Buske-Kirschbaum A, Hellhammer D. Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 992:231-40.
- Chateau Y, Misery L. Neuroepidermal connections: are they synapses? *Exp Dermatol*. 2004; 13:2-4.
- Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehringer AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of *Staph. aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 658-63.
- Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified and unregulated. *Clin Dermatol*. 2009; 27:4314.
- Dreno B, Alirezai M, Auffret N et al: Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:451-5.
- Buommino E, Donnarumma G, Tufano MA, Baroni A. *Malassezia*, dermatoses et immunité innée. *Nouv Dermatol*. 2010; 29:119-22.
- Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pittà O, Chinni ML, Giannetti A, Girolomoni G, Pastore S. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a different chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 871-7.
- Gougerot A et al. *Nouv Dermatol*. 2010; 29:387-90.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, et al. A peptide antibiotic from human skin. *Nature*. 1997;387:861
- Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M, Meurer M, Rieber EP, Schäkel K. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2011; 127(3):787-94.
- Ionescu MA et al. Toll-like receptor-2 and interleucin-8 down-regulation in microbial-stimulated human skin explants. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):AB84. Abstract 1625.
- Kang SSW, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:951-83.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009; 18(10):821-32.
- Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, et al. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol*. 2005; 174:2467-70.
- Lotti T, Bianchi B, Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuroendocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol*. 1999; 38:673-5.
- Lotti T, Hautmann G, Panconesi E. Neuropeptides in skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33:482-96.
- Luger TA, Lotti T. Neuropeptides: role in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 10:207-11.
- Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol*. 2007; 157(2):1-7.
- Misery L, Ständer S. *Pruritus*. London: Springer; 2010.
- Misery L. Le système neuroimmuno-cutané (SNIC). *Pathol Biol (Paris)*. 1996; 44:867-74.
- Misery L. Les nerfs à fleur de peau. *Int J Cosmet Sci*. 2002; 24:111-6.
- Misery L. Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol*. 1997; 137:843-50.
- Misery L. The interactions between the skin and the nervous system. *G Ital Dermatol Venereol*. 2005; 140:677-84.
- Misery L. The neuroimmuno-cutaneous system and ultraviolet radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000; 16:78-81.
- Musette P, Auckbur, I. A., Begon, É. (2006). Immunité innée Expression cutanée et fonction des récepteurs Toll-like *Medecine / Science* 22: 149-52.
- Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*. 2005; 124:931-8.
- Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clin Dermatol*. 2009; 27:446-52.
- Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, Satzger I, Werfel T. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2011; 20(6):468-72.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2002; 347:1151-60.
- O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, Kagnoff MF. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol*. 1999;163:6718-24.
- Pincelli C, Fantini F, Gianetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology*. 1993; 187:153-8.
- Scholz T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol*. 1998; 7:81-96.
- Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem*. 1999;274:17406-9.
- Ständer S, Schneider SW, Weishaupt C, Luger TA, Misery L. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol*. 2009; 18:417-23.
- Tausk F, Nousari H. Stress and the skin. *Arch Dermatol*. 2001; 137:78-82.
- Wang X; Bi Z; Wang Y; Wang Y. Increased MAPK and NF-κB expression of Langerhans cells is dependent on TLR2 and TLR4, and increased IRF-3 expression is partially dependent on TLR4 following UV exposure. *Mol Med Report*. 2011; 4(3):541-6.
- Yang RB, Mark MR, Gurney AL, et al. Signaling events induced by lipopolysaccharide-activated toll-like receptor 2. *J Immunol*. 1999; 163:639-43

Pele Sensível

Liliana Bechelli de Oliveira Torloni

Gustavo de Campos Dieamant

- Pele sensível | Aspectos gerais, 118
- Dados epidemiológicos e étnicos, 118
- Investigação e diagnóstico da pele sensível, 120
- Fórmula para pele sensível | Considerações, 121
- Conclusão, 123
- Bibliografia, 123

► Pele sensível | Aspectos gerais

Nas últimas décadas, o termo *pele sensível* vem sendo utilizado pela comunidade científica, pela indústria e pelos consumidores. O entendimento e o reconhecimento da expressão para cada um desses públicos, inúmeras vezes, são bastante distintos, o que a torna uma entidade complexa, cujas fronteiras ainda exigem muita elucidação e estudos.

Há alguns anos, um número crescente de indivíduos tem desenvolvido algum tipo de desconforto subjetivo relacionado à sensibilidade cutânea. As principais queixas referem-se à particular suscetibilidade ao aplicar produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos, geralmente bem tolerados pela maioria da população, tais como sabonetes, protetores solares e maquiagens. No entanto, esse incômodo apresenta-se sem os sinais clássicos visíveis de irritação, alergia de contato, fototoxicidade ou fotoalergia.

Estudos atuais demonstram que 78% dos consumidores com pele sensível deixam de utilizar determinado produto que, por algum motivo, trouxera certo desconforto sensorial. O que parecia uma reação anormal a produtos comuns em um grupo pequeno de indivíduos é, hoje, uma realidade do mundo industrializado.

Esse tipo de achado fomenta a incessante busca pelo esclarecimento dos múltiplos fatores desencadeantes e relacionados ao fenômeno pele sensível.

O conceito de pele sensível foi cunhado em meados dos anos 1970, a partir da observação de alguns indivíduos que utilizaram protetores solares com derivado de ácido para-aminobenzoico (PABA) e que relataram sensações de pinicamento, apesar de a substância não demonstrar evidências de toxicidade nas avaliações de segurança.

A primeira pessoa a descrever o fenômeno foi H. Thiers, em 1986, segundo o qual a pele sensível correspondia a um conjunto de sintomas e sinais sensoriais, como desconforto facial, queimação, pinicamento ou coceira, relacionados, em especial, com mudanças de temperatura ou aplicação tópica de substâncias que normalmente são bem toleradas na pele.

A literatura refere-se à pele sensível também como irritação sensorial cutânea, irritabilidade quimiossensorial, síndrome de intolerância a cosméticos (CIS) ou *status cosmeticus*, sendo, assim, uma condição com múltiplas definições.

Atualmente, não há um consenso internacional na definição e na classificação de pele sensível, tornando o discurso racional entre os investigadores um desafio. Por esse motivo, existem, na literatura, diferentes termos para caracterizar o fenômeno ou categorizar os subgrupos que representam a pele sensível. Kligman *et al.* (2006) consideraram os seguintes subgrupos, de acordo com a causalidade:

- **Irritação subjetiva:** resposta irritativa sem sinais visíveis
 - **Irritação neurosensorial:** respostas mediadas neurologicamente, como coceira, pinicamento, queimação e aspe-reza
 - **Irritação quimiossensorial:** repostas sensoriais induzidas por agentes químicos, sem ter relação com fatores físicos, mecânicos ou ambientais
 - **Irritação psicofísica:** presença de componente psicológico
- Esse componente, por sua vez, classifica os indivíduos de pele sensível em diferentes graus de sensibilidade e sintomas, tais como os descritos a seguir:

- **Peles muito sensíveis:** reagem a uma gama imensa de fatores endógenos e exógenos, havendo sintomas agudos e crônicos, com componente sensorial importante
- **Reatores ambientais:** pele clara, fina e seca que tende a ficar ruborizada (*blush* ou *flush*) a partir de mudanças ambientais
- **Reatores cosméticos:** reativos transitórios a algum agente específico ou produto indeterminado.

Segundo Muizzuddin (1998), que também considerou a categorização dos indivíduos de pele sensível, existem:

- **Pele delicada:** pele cuja barreira é facilmente rompida, sem acompanhamento de reação inflamatória rápida ou intensa
- **Pele reativa:** pele com forte resposta inflamatória e sem aumento da permeabilidade
- **Stingers:** alta percepção sensorial e pouca estimulação cutânea.

Pode-se observar que autores renomados classificam, de forma diferente ou com outras terminologias, as categorias de pele sensível. Algum progresso, no entanto, já houve em relação à definição desse fenômeno.

Pele sensível é uma condição autodiagnosticada, com manifestações subjetivas de desconforto na pele de alguns indivíduos e ausência de sinais visíveis de irritação ou envolvimento de resposta imunológica. Suas manifestações incluem coceira, queimação, ressecamento e pinicamento, assim como eritema, pápulas e descamação, embora mais raramente. Há evidências de que múltiplos fatores interagem diferentemente nos indivíduos afetados, tais como idade, questões genéticas e hormonais, pele seca ou ressecada, raça, região anatômica, doenças preexistentes, entre outros. Na maioria das vezes, a sensibilidade exacerbada da pele está diretamente relacionada ao uso frequente e prolongado de produtos de uso diário, principalmente de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos.

Estudos epidemiológicos que investigam as condições da pele sensível com fatores endógenos serão abordados mais adiante, e alguns deles mostram contradições e ainda deixam um extenso caminho para o completo entendimento do fenômeno de reatividade cutânea.

A dificuldade na formação de painéis adequados de voluntários e nos testes objetivos reprodutíveis que esclareçam a etiologia e a fisiopatologia faz com que os principais estudos na literatura sejam questionários de autoavaliação e testes objetivos, sempre em número pequeno e, na maioria das vezes, com população portadora de alguma doença preexistente (Tabela 14.1). Nesses questionários, as questões subjetivas, as reações de desconforto induzidas pelos cosméticos (queimação, coceira e pinicamento) e as doenças como atopia, xerose ou outras dermatoses são normalmente abordadas. Por esse motivo, os trabalhos de revisões merecem uma avaliação criteriosa em virtude da falta de um total esclarecimento acerca do que realmente faz parte e deve ser considerado em relação ao que se pode atribuir à pele sensível e ao que é sobreposição.

Isso não invalida os dados que consideraram a pele sensível uma entidade de alta prevalência mundial nas autoavaliações, com índices muitas vezes superiores a 50%.

► Dados epidemiológicos e étnicos

Conforme observado na Tabela 14.1, a maioria das mulheres nos EUA, na Europa e no Japão consideram-se com pele

Tabela 14.1 Principais estudos de prevalência da pele sensível na literatura.			
População estudada	Condição do estudo	Definição de pele sensível e ano de publicação do estudo	Prevalência
Japão, EUA, Europa	15.000 homens e mulheres; avaliação por questionário	Pele reage mais que da população normal; 1992	50% mulheres (30% muito reativas); 30% homens
Inglaterra	3.300 homens e mulheres; avaliação por questionário	Intolerância a cosméticos; sinais subjetivos e visíveis; 2001	52,1% homens (5,8% muito sensíveis); 38,2% mulheres (10% muito sensíveis)
França	8.522 mulheres e homens; avaliação por questionário	Pele sensível; 2006	61% mulheres; 32% homens

sensível, o que está relacionado, entre outros fatores, à menor espessura da epiderme da mulher, bem como aos processos inflamatórios possivelmente gerados pela influência hormonal. Nota-se, ainda, um aumento crescente da prevalência entre o sexo masculino, provavelmente pelo proporcional aumento do consumo de cosméticos pelos homens.

Quanto à idade, alguns estudos foram divergentes. Apesar de alguns não evidenciarem diferenças em peles de 18 a 50 anos, ainda assim se acredita que, por conta da faixa etária, ocorra uma diminuição de densidade e funcionalidade do sistema nervoso da pele (sistema neuroendócrino da pele), diminuindo a função e a inervação da pele, o que deixa os idosos com menor predisposição à pele sensível.

No que tange à etnia, os estudos também são variados, mas há um consenso sobre caucasianos e asiáticos possuírem pele mais sensível. Em uma pesquisa acerca da permeabilidade cutânea a diversos agentes utilizados em produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos, demonstrou-se que as substâncias permeiam, de forma mais intensa, os asiáticos e, com menor intensidade, os negros (permeação asiáticos > caucasianos > negros). No entanto, em relação à função de barreira cutânea, os testes nas três etnias (caucasianos, negros e asiáticos) não mostraram diferenças significantes.

Em dermatologia pediátrica, poucas pesquisas foram realizadas. Todavia, deve-se considerar a relação entre a massa e a superfície corpóreas, em que a exposição cutânea a certos produtos pode ser significativamente maior.

Sobre as diferenças anatômicas por região, considerando o uso de cosmecêuticos nas áreas normalmente expostas, o sulco nasolabial é considerado a região mais sensível, seguido por eminência malar, queixo, testa e lábio superior.

Em relação aos fatores socioculturais, considera-se *fashionable* dizer pele sensível, sem que haja realmente um substrato concreto para confirmar tal condição. Além disso, considera-se lógica a maior incidência à medida que o uso de produtos cosmecêuticos por determinadas populações aumenta. Isso se evidencia pelo fato de o aumento da prevalência da pele sensível nos últimos anos estar diretamente atribuído aos grandes centros industriais e países em desenvolvimento.

Dos fatores ambientais, acredita-se que a prevalência de pele sensível aumente devido a baixas temperaturas, sol, vento, poluição e calor excessivo, com pioras nos meses do verão e do inverno. A sensibilidade ao lauril sulfato de sódio (LSS), detergente utilizado em um método bastante aceito e comum na definição de painéis de pele sensível, parece aumentar no inverno quando comparada ao verão, assim como a quantidade de água no estrato córneo parece diminuir no inverno.

Também se levaram em conta outros fatores nas pesquisas sobre pele sensível, tais como o uso prolongado de produtos de higiene pessoal e de corticoides. Os atópicos, grupo populacional bastante abordado nos questionários de autoavaliação,

ainda são considerados um grupo com predisposição, principalmente por apresentar correlação positiva com *stinging-test* e alta densidade dos nervos cutâneos, além de ter mais perda de água transepidérmica, quando comparados à população normal.

Um estudo em pacientes com rosácea e pele sensível, em que 64% dos voluntários eram *stinging-test* positivos, demonstrou que, após a realização de tratamento da patologia de base com *pulsed dye laser*, houve diminuição da positividade ao método do *stinging-test*.

Complementarmente, sintomas relacionados às questões sensoriais, tais como pinicamento, queimação e coceira, foram mais relatados pelas mulheres que se autodeclararam com pele sensível, o que pode indicar a forte relação entre os desconfortos sensoriais e a autopercepção de pele sensível.

Fisiopatologia da pele sensível

Atualmente, considera-se pele sensível uma categoria indefinida de reação de hipersensibilidade cutânea. Acredita-se que o aumento da permeabilidade do estrato córneo associado à exacerbação da resposta neuroimunoendócrina da pele esteja envolvido.

A fisiopatologia da pele sensível inicia-se com a penetração anormal de substâncias na pele, em decorrência da disfunção da barreira cutânea desencadeando uma reação inflamatória não específica. Neuropeptídeos liberados por terminações nervosas e células residentes na pele, como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e pró-opiomelanocortina (POMC) – como β -endorfina e encefalina –, são essenciais para a regulação das respostas imunológicas da pele e para a manutenção e a reparação tecidual (Figura 14.1).

Os mecanismos bioquímicos envolvidos na irritação da pele não estão completamente elucidados, uma vez que diferentes substâncias podem gerar diversas respostas inflamatórias. Destruindo diretamente o tecido, o agente químico pode alterar a função das células e levar à liberação, à formação ou à ativação de autacóides, como histamina, metabólitos do ácido araquidônico, cininas, moléculas do sistema complemento, espécies reativas de oxigênio e citocinas.

O principal mecanismo utilizado pelas células epidérmicas para ativar e participar da resposta imunológica e inflamatória da pele é a produção de citocinas. Na epiderme, os queratinócitos são as maiores fontes de citocinas, juntamente com melanócitos e células de Langerhans. Essas células podem produzir, de forma constitutiva ou mediante ativação, um arsenal de citocinas, comprovando a ideia de que a pele é um órgão imunocompetente.

Mesmo produzindo constitutivamente esses mediadores, uma variedade de estímulos ambientais, como carcinógenos, RUV (radiação ultravioleta) e agentes químicos, podem indu-

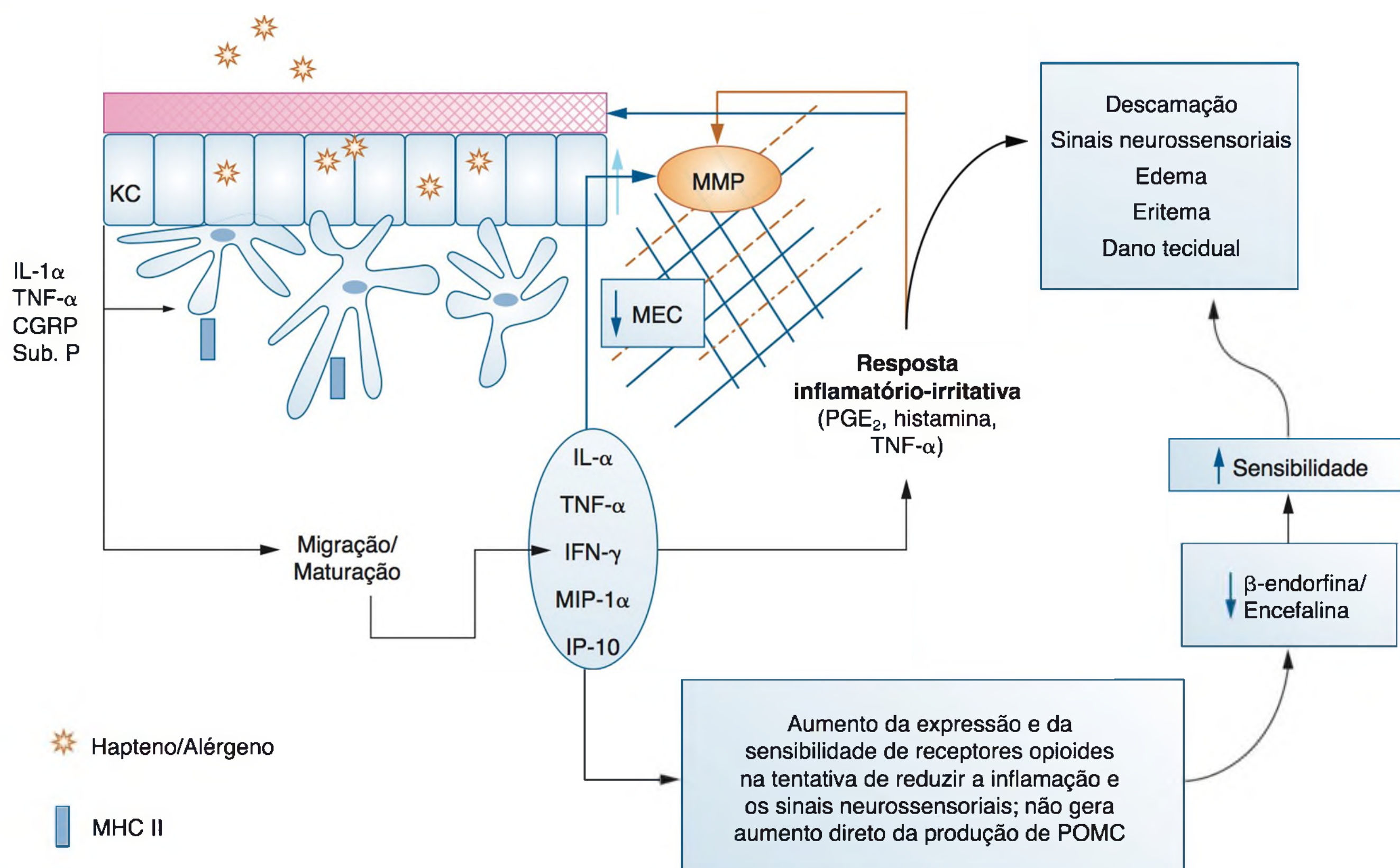


Figura 14.1 Demonstração esquemática da fisiopatologia da pele sensível.

zir os queratinócitos à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1α e TNF-α), citocinas quimiotáticas (IL-8, IP-10 e MIP-1α), citocinas fatores de crescimento (IL-6, IL-7, IL-15, GM-CSF, TGF-α e β) e citocinas imunossupressoras (IL-10, IL-12 e IL-18). Das citocinas produzidas por queratinócitos, somente IL-1α e TNF-α ativam um número suficiente de mecanismos efetores que levam à inflamação cutânea e aos sintomas clínicos subjetivos da pele sensível, como prurido, ardor e outros sinais neurossensoriais.

Outro aspecto de extrema importância que se relaciona diretamente com o aumento da suscetibilidade da pele aos fatores inerentes à sensibilidade diz respeito à liberação e à ação dos derivados da POMC, especialmente β-endorfina e encefalina. Ambos, derivados endógenos do sistema neuro-opioide, atuam em receptores específicos localizados na epiderme, gerando aumento da sensação de conforto, com consequente diminuição da sensibilidade cutânea.

Muitos autores revelam que a barreira da pele é o componente crítico do desencadeamento do desconforto cutâneo, com menor permeação de substâncias e aumento do limite de tolerância cutânea. Em pacientes com pele sensível, constataram-se a barreira cutânea alterada e o desarranjo nos lipídios intercelulares. Achados sobre a composição dos lipídios intercelulares também esclarecem o processo em que o aumento dos lipídios neutros e a diminuição dos esfingolipídios relacionam-se mais à barreira íntegra do que a própria quantificação do número de células e a espessura da barreira cutânea. Além disso, a barreira cutânea protege as terminações nervosas e facilita o acesso às células que possuem antígenos.

Quanto à questão neurossensorial, a diminuição no limiar de tolerância da pele sem estar diretamente ligado a fenômenos

imunológicos ou alérgicos torna as manifestações sensoriais um forte argumento para a correlação com a disfunção dessa resposta. Além disso, o tamanho e a função das terminações nervosas podem relacionar-se à pele sensível, como abordado na explicação para a menor reatividade da pele dos idosos, que já possuem essas estruturas comprometidas.

► Investigação e diagnóstico da pele sensível

Para a investigação e o diagnóstico da pele sensível, descreveram-se muitos métodos na literatura, conforme a Tabela 14.2.

Das metodologias descritas, destacam-se, a seguir, as principais e aquelas cujos pontos relevantes devem ser considerados:

- **Testes de reatividade sensorial:** focados no componente neurossensorial da pele sensível.
 - **Stinging-test** (ácido láctico, capsaicina, etanol, metanol, ácido sórbico e ácido benzoico): o ácido láctico é aplicado geralmente nos sulcos nasolabiais, área considerada altamente sensorial. Obtém-se, então, o *feedback* quantificado na tabela de magnitude sensorial. Apesar de o *stinging-test* ser a melhor opção para definir uma possível população suscetível, não teve eficácia em demonstrar suscetibilidade do mesmo indivíduo a outro potencial irritante. Entretanto, é simples, rápido e relativamente barato, produzindo respostas leves e transitórias, sem sintomas visuais

Tabela 14.2 Principais metodologias objetivas e subjetivas para a investigação da pele sensível.	
Testes/metodologias	Parâmetros
Desenvolvimento de painéis da pele sensível	
Sensibilidade térmica	Resposta ao calor
“Stinging-test” (lactic acid facial stinging test)	Ardência, queimação
Oclusão com lauril sulfato de sódio (LSS)	Eritema local
Nicotinato de metila	Eritema local
Lavagem e imersão exagerada	Ressecamento, eritema
Testes de bioengenharia para mensuração da resposta da pele	
Perda de água transepidérmica (TEWL)	Perda de água por evaporação
Corneometria	Hidratação da pele
Laser Doppler (fluxometria, velocimetria)	Fluxo sanguíneo, eritema
Colorimetria	Eritema
Escamometria e corneosurfametría	Coesão do estrato córneo, tingimento

- *Teste com tape-stripping*: realizado anteriormente à aplicação de irritantes, com interferência na barreira antes do teste. É criticado por potencializar resultados, gerando falsos-positivos.
- *Testes de reatividade irritante*: tentam medir os sinais objetivos da irritação. O teste com lauril sulfato de sódio (SLS), emulsificante aniônico de potencial irritativo quando em uma concentração maior que 1%, é o mais usual por ser um ingrediente comum de muitos cosméticos e outros produtos de cuidados pessoais. O SLS modula a tensão superficial, altera o estrato córneo, aumenta o fluxo sanguíneo e a permeabilidade cutânea. As críticas a esse teste, feito com muitos outros agentes irritantes (dimetil sulfoxido, ácido benzoico, decanil e outros vasodilatadores), residem no fato de acontecer em condições exacerbadas, o que pode diminuir a chance de correlação. Realiza-se a avaliação pelo escore que mede o edema por meio de uma pontuação dada com base em aspectos visuais. O *laser Doppler* mede o fluxo sanguíneo cutâneo e, indiretamente, a penetração de substâncias vasoativas como medida de permeabilidade.
- *Testes de função dermal*: aferem mudanças estruturais ou fisiológicas que estejam associadas às respostas neurosensoriais na pele sensível
 - *Perda transepidérmica de água (TEWL)*: afere a perda transepidérmica da água como forma de medir a integridade da barreira e a quantificação do dano da pele. Esse teste é considerado a melhor e mais simples medida da sensibilidade cutânea e da suscetibilidade à irritação, quando comparado a um escore visual. Segundo alguns autores, uma TEWL alta de base é o principal critério diagnóstico, além de possuir boa correlação com o SLS, em paralelo a testes mais refinados, como reflectância por colorimetria, *laser Doppler* ou ultrassom. No entanto, deve levar-se em conta toda a fragilidade do teste em relação a variáveis como temperatura, umidade, ritmo diurno, fluxo sanguíneo etc., o que exige perfeitas condições para a realização da TEWL e para os resultados válidos.

Todos esses estudos devem ser interpretados com cautela, pelo simples fato de a pele sensível ser uma entidade subjetiva. Até o momento, os achados sobre esse tema e os parâmetros observados, tais como etnia, sexo e idade, são pouco signifi-

cativos, e os fenômenos fisiopatológicos são precariamente compreendidos, conforme mencionado. Para dificultar, a pele sensível envolve uma grande variabilidade de repostas individuais entre os diversos compostos existentes, muitas vezes com mecanismos de ação bem parecidos e na mesma região anatômica avaliada.

Até o momento, não há metodologia que realmente discrimine quais produtos provocam a sensibilidade da pele. Hoje, os ensaios ainda não conseguiram atingir tal nível ou até mesmo prever uma sensibilidade universal. Testes ideais seriam pouco invasivos e facilmente reproduzíveis, além de possuir custo adequado. Propuseram-se alguns estudos no intuito de avaliar, com maior critério, a pele sensível; no entanto, ainda são pouco trabalhados, no sentido de validarem-se essas alternativas como viáveis. As principais pesquisas são: possibilidades de escore visual por luz polarizada e níveis de citocinas, como medida do dano tecidual clínico, e relação entre estímulo irritante e resposta sensorial.

► Fórmula para pele sensível | Considerações

As discussões precedentes permitem concluir que formulações cosmeceúticas destinadas ao público de pele sensível devem ser minuciosamente elaboradas, a fim de que agravamentos e danos teciduais em longo prazo ocasionados pelo uso indevido de produtos cosméticos e correlatos sejam minimizados.

Rotulagens de produtos cosméticos destinados à pele sensível trazem termos como *hipoalergênico*; *seguro para pele sensível*; *testado a fim de minimizar possíveis reações alérgicas*; *dermatologicamente testado*; *cl clinicamente testado*; *não irritante*; *não sensibilizante*; sem conservante; sem fragrância entre outros. Toda essa abordagem mercadológica é importante; no entanto, não existem métodos precisos e devidamente validados para assegurar cada um desses termos em produtos destinados especificamente para pele sensível. Por esse motivo, deve considerar-se a definição das formulações de acordo com as etapas inerentes ao desenvolvimento de produtos cos-

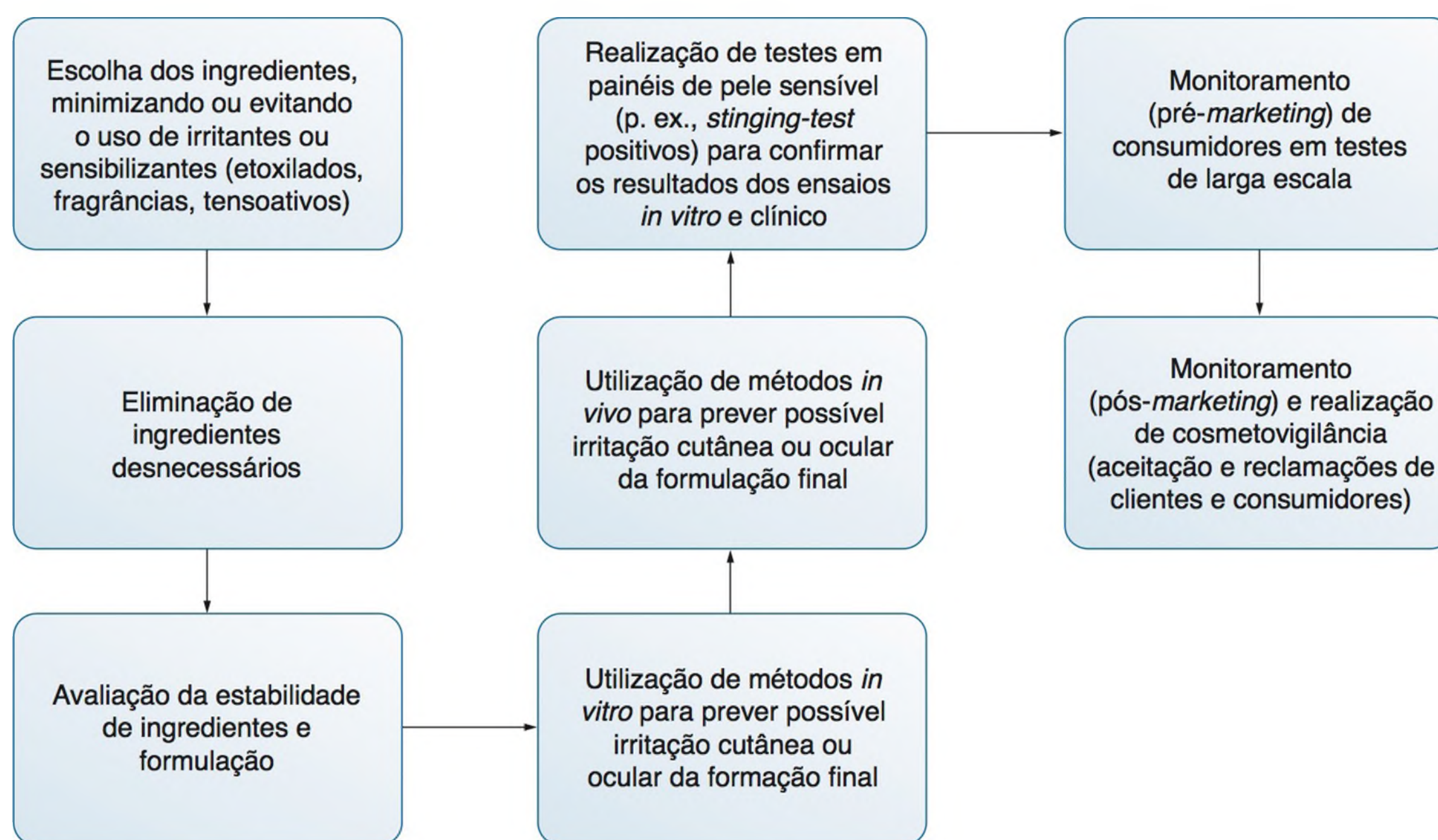


Figura 14.2 Principais aspectos relacionados ao desenvolvimento de cosmecêuticos seguros para a pele sensível.

mecêuticos com baixa capacidade de ocasionar sensibilidade cutânea.

Uma simples abordagem sobre os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento de produtos para a pele sensível é apresentada na Figura 14.2.

Conforme a Figura 14.2, é preciso avaliar, a princípio, se a formulação em desenvolvimento contém ingredientes, em geral coadjuvantes farmacotécnicos (emulsionantes, emolientes e antioxidantes) ou de atributo estético (fragrância, corantes etc.). Após a escolha e a definição dos ingredientes, realizadas com base em dados de cada componente disponíveis na literatura, ensaios de segurança *in vitro* e clínico devem ser realizados, a fim de minimizar a chance de irritação cutânea e ocular.

Basicamente, as formulações desenvolvidas para a pele sensível não devem possibilitar o surgimento de sinais visíveis dessa categoria (eritema, xerose, edema e vesiculação) e ocasionar o surgimento de sinais subjetivos e neurossensoriais, como pinicamento, coceira, ardor e dor. Além disso, devem permitir que a pele não sofra ainda mais com a desidratação, danos à barreira, perda de lipídios essenciais, redução da adesão de corneócitos, desnaturação proteica e perda de fatores naturais de hidratação. Para isso, ingredientes que reponham o manto hidrolipídico da pele, tais como ceramidas, emolientes complementares (manteigas vegetais, ésteres emolientes e lipídios essenciais) e o fator natural de hidratação (NMF), podem ser essenciais para esse tipo de formulação.

Os pontos fortes na escolha dos ingredientes em uma formulação destinada à pele sensível são:

- Alergênicos comuns e irritantes devem ser reduzidos drasticamente ou eliminados, se possível emulsionantes etoxilados, tensoativos aniônicos e catiônicos primários devem ser evitados, sendo substituídos por emulsionantes do tipo ésteres de sacarose e de óleos vegetais (oliva, karité, murumuru, cupuaçu etc.)

- Matérias-primas puras ou purificadas devem ser selecionadas quando o grau de pureza elevado não for possível, agentes que minimizem o risco, como, por exemplo, quelantes do tipo EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), devem ser utilizados em formulações cujos ingredientes apresentem teor elevado de metais como níquel
- Evitar o uso de ingredientes auto-oxidantes caso extratos vegetais com potente ação antioxidante, que, por sua vez, podem se oxidar facilmente, sejam necessários, devem utilizar-se antioxidantes primários do tipo alfatocoferol e tocotrienóis
- Substâncias ou veículos altamente voláteis, bem como agentes que induzam a estimulação cutânea, como, por exemplo, o mentol, devem ser evitados.
- Solventes que promovam penetração cutânea (chamados *skin enhancer*) (p. ex., propilenoglicol, etanol, etoxidiglicol) devem ser eliminados. Glicóis de cadeia maior (butilenoglicol e pentilenoglicol) ou glicóis superiores (glicerina, polietilenoglicóis e sorbitol), significativamente mais seguros, devem ser utilizados
- Evitar o uso de conservantes conhecidos irritantes e sensibilizantes, tais como formaldeído, liberadores de formaldeído, derivados iodados e hidantoínas. Conservantes com baixo poder irritante e sensibilizante (p. ex., sorbato de potássio e álcool benzílico) devem ser preferidos para esse tipo de formulação

Um produto para pele sensível, na maioria das vezes, possui formulação quantitativamente simples, com poucos ingredientes e testada de forma segura. Em alguns casos, há ingredientes ativos que minimizam os danos e melhoram a qualidade da pele sensibilizada, tais como ativos anti-inflamatórios de origem vegetal e agentes que aprimoram a função da barreira cutânea, bastante afetada nesse tipo de pele, além de emolientes altamente filmógenos que permitem a formação de uma barreira protetora.

► Conclusão

O campo de estudos acerca da pele sensível ainda está muito obscuro. Teorias e poucas provas científicas fazem dessa área da dermatologia uma ciência pouco explorada e fértil em descobertas e surpresas úteis para a comunidade de estudiosos e curiosos no assunto.

Cosméticos, cosmecêuticos e produtos destinados ao público de pele sensível devem ser devidamente formulados, com a intenção de reduzir os riscos de danos e aumento da sensibilidade. Isso, muitas vezes, resulta na menor eficácia do tratamento destinado a determinadas imperfeições estéticas, como por exemplo, envelhecimento cutâneo, acne e hiperpigmentações. No entanto, são formulações mais eficientes para esse público específico, que deixa de utilizar produtos para o cuidado pessoal, devido às inúmeras reações que aparecem em decorrência da aplicação. A eficácia para a pele sensível diz respeito à segurança, em especial na aplicação e na minimização do surgimento de sensibilidade e irritação à pele e aos pelos.

► Bibliografia

- Amin S, Maibach HI. Cosmetic intolerance syndrome: pathophysiology and management. *Cosmet Dermatol*. 1996; 9:34-42.
- Aramaki J, Kawana S, Effendy I, Happle R, Löffler H. Differences of skin irritation between Japanese and European women. *Br J Dermatol*. 2002; 146:1052-6.
- Berardesca E, Elsner P, Wilhelm KP, Maibach HI (eds). *Bioengineering of the Skin: Methods and Instrumentation*. New York: CRC Press; 1995.
- Besne I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1445-50.
- Bos JD. *Skin immune system (SIS)*. Boca Raton: CRC Press; 1997.
- Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*: a phytomedicinal overview. *J Am Bot Counc*. 2002; 56:40-52.
- Corcuff P, Lotte C, Rougier A, Maibach HI. Racial differences in corneocytes. A comparison between black, white and oriental skin. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71:146-8.
- Corsini E, Galli CL. Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology*. 2000; 142:203-11.
- Coverly J, Peters L, Whittle E, Basketter DA. Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation; is there a relationship? *Contact Dermatitis*. 1998; 38:90-5.
- Dieamant et al. Neuroimmunomodulatory compound for sensitive skin care: *in vitro* and clinical assessment. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008; 7:112-9.
- Epe B. DNA damage induced by photosensitizers and other photoreactive compounds. In: *DNA and free radicals: techniques, mechanisms & applications*. St. Lucia: OICA Internat; 1998, 1-20.
- Farage MA, Katsarou A, Maibach HI. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis*. 2006; 55:1-14.
- Farage MA, Maibach HI. Sensitive skin: closing in on a physiological cause. *Contact Dermatitis*. 2010; 62:137-49.
- Farage MA. Assessing the skin irritation potential of facial tissues. *Cutan Ocular Toxicol*. 2005; 24:125-35.
- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill; 1993.
- Frosch P, Kligman AM. Method for appraising the sting capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmetic Chem*. 1977; 28:197-209.
- Gallant S, Semyonova M, Yuneva M. Carnosine as a potential antisenescence drug. *Biochem*. 2000; 65:866-8.
- Goldsmith LA. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*. New York: Oxford University Press, 1991.
- Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:981-92.
- Guinot C, Malvy D, Mauger E et al. Self-reported skin sensitivity in a general adult population in France: data of the SU.VI.MAX cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:380-90.
- Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ. Carnosine, the antiageing, antioxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Devel*. 2001; 122:1431-45.
- Hosipovitch G. Evaluating subjective irritation and sensitive skin. *Cosm Toil*. 1999; 114:41-2.
- Johnson A, Page D. Making sense of sensitive skin. In: *Congress of the International Federation of Society of Cosmetic Chemists*. 1992; poster 700.
- Kligman AM, Sadiq I, Zhen Y, Crosby M. Experimental studies on the nature of sensitive skin. *Skin Res Technol*. 2006; 12:217-22.
- Kompaore F, Marty JP, Dupont C. *In vivo* evaluation of the stratum corneum barrier function in blacks, Caucasians and Asians with two noninvasive methods. *Skin Pharmacol*. 1993; 6:200-7.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature*. 2004; 4:211-22.
- Lee CH, Maibach HI. The sodium lauryl sulfate model: an overview. *Contact Dermatitis*. 1995; 33:1-7.
- Lonne-Rahm S, Berg M, Marin P, Nordlind K. Atopic dermatitis, stinging, and effects of chronic stress: a pathocausal study. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:899, 905.
- Luger T, Paus R, Slominski A, Lipton J. Cutaneous neuromodulation: the pro-opiomelanocortin system. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 885:1-479.
- Maibach HI, Engasser PG. Cosmetic intolerance syndrome. *Semin. Dermatol*. 1986; 5:273-6.
- Marriott M, Holmes J, Peters L, Cooper K, Rowson M, Basketter D A. The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermatitis*. 2005; 53:93-9.
- Marriott M, Whittle E, Basketter DA. Facial variations in sensory responses. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:227-31.
- McKenzie RC, Sauder DN. The role of keratinocytes cytokines in inflammation and immunity. *J Invest Dermatol*. 1990; 95:1055-75.
- Milstone LM, Edelson RL. Endocrine, metabolic and immunologic functions of keratinocytes. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 548:1-366.
- Morizot F, Guinot C, Lopez S, Le Fur I, Tschachler E, Wood C. Sensitive skin: analysis of symptoms, perceived causes and possible mechanisms. *Cosmet Toiletries*. 2000; 115:83-9.
- Muizzudin N, Marenus KD, Maes DH. Factors defining sensitive skin and its treatment. *Am J Contact Dermat*. 1998; 9(3):170-5.
- Pons-Guiraud A. Sensitive skin: a complex and multifactorial syndrome. *J Cosmetic Dermatol*. 2005; 3:145-8.
- Pos-Guiraud A. Sensitive skin: a complex and multifactorial syndrome. *J Cosm Dermatol*. 2004; 3:145-8.
- Reilly DM, Ferdinando D, Johnston C, Shaw C, Buchanan KD, Green MR. The epidermal nerve fibre network: characterization of nerve fibres in human skin by confocal microscopy and assessment of racial variations. *Br J Dermatol*. 1997; 163:70.
- Robinson MK. Racial differences in acute and cumulative skin irritation responses between. *Caucasian Asian Populations*. 2000; 42:134-43.
- Roussaki-Schulze AV, Zafriou E, Nikoulis D, Klimi E, Rallis E, Zintzaras E. Objective biophysical findings in patients with sensitive skin. *Drugs Exp Clin Res*. 2005; 31:17-24.
- Seidenari S, Francomano M, Mantovani L. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis*. 1998; 38:311-5.
- Simion FA, Rau AH. Sensitive skin: what it is and how to formulate for it. *Cosmet Toil*. 1994; 109:43-9.
- Simion FA, Rhein LD, Morrison BM Jr, Scala DD, Saiko DM, Klingman DM, Grove GL. Self-perceived sensory responses to soap and synthetic detergent bars correlate with clinical signs of irritation. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 205-11.
- Slominski A, Mihm MC. Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol*. 1996; 35:849-51.
- Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Reviews*. 2002; 21(5):457-87.
- Sonja Stander S, Schneider SW, Weishaupt C, Thomas A, Luger TA, Misery L. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Experimental Dermatology*. 2009; 18:417-23.
- Willis C M, Shaw S, De Lacharrière O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. 2001; 145:258-63.
- Yousef GG, Grace MH, Cheng DM, Belolipov IV, Raskin I, Lila MA. Comparative phytochemical characterization of three *Rhodiola* species. *Phytochem*. 2006; 67:2380-91.



Parte 2

Cosmecêuticos e sua Interface Científica

15

O Impacto Científico das Publicações sobre Cosmecêuticos

Leopoldo Duailibe Nogueira Santos

Samuel Mandelbaum

- Introdução, 128
- Journal Citation Reports, 128
- Cálculo do fator de impacto, 128
- A dermatologia e o fator de impacto, 128
- Fator de impacto para produção científica sobre cosmecêuticos, 128
- Conclusão, 129
- Bibliografia, 129

► Introdução

A vontade de estabelecer medidas acompanha o homem desde muito tempo e parece ter sempre estado na base do pensamento ocidental. O problema da medida sempre se centralizou na ciência, culminando, há pouco tempo, com a medição da própria evolução e atividade científica.

Em 1955, Eugene Garfield publicou um artigo na revista *Science* intitulado *A new dimension in documentation through association of ideas*. Nele, o autor propunha o que hoje conhecemos como cienciometria, definida como a área do saber “que trata da análise de aspectos quantitativos referentes à geração, propagação e utilização de informações científicas, com o fim de contribuir para o melhor entendimento do mecanismo de pesquisa científica como uma atividade social”.

A principal ferramenta utilizada para os estudos de cienciometria são os índices bibliométricos, obtidos, em geral, a partir de bancos de dados, onde se encontra catalogada parte da literatura científica mundial produzida ao ano.

A criação da cienciometria é uma das principais razões pelas quais, hoje, dispõe-se de tantas informações quantitativas sobre a ciência e o motivo de se fazerem tantas comparações a respeito do desempenho científico, seja de um país, uma comunidade científica ou uma instituição.

► Journal Citation Reports

O principal medidor de periódicos é o *ranking* pelo fator de impacto publicado pelo *Journal Citation Reports* (JCR), que faz parte da *Institute for Scientific Information* (ISI), publicação anual criada em 1975.

Esse fator de impacto é definido como o número de vezes em que os artigos das revistas são citados nela e em outras revistas durante um período específico, dividido pelo total de artigos publicados por essa revista no mesmo período, este convençãoado em 2 anos.

As citações de artigos de uma revista publicados em determinado ano tendem a atingir seu pico entre 2 e 6 anos após sua publicação. A partir daí, diminuem de modo exponencial. Talvez, por isso, esse período seja de 2 anos.

O fator de impacto das revistas e a análise desses dados em gráficos podem ser acessados pela internet por meio do *site* do banco de dados do JCR. Tais informações são de extrema importância quando se deseja avaliar se um artigo está publicado em revista de qualidade e qual o seu possível impacto científico.

► Cálculo do fator de impacto

O fator de impacto de um periódico é calculado dividindo-se o número de citações no corrente ano para os itens publicados durante os 2 anos anteriores sobre o número de artigos publicados nessa revista durante os mesmos 2 anos. Para exemplificar:

A: citações em 2010

B: citações em 2010 de artigos publicados em 2008/2009 (este é um subconjunto de A)

C: número de artigos publicados em 2008/2009

$D = B/C =$ fator de impacto 2010

Perceba que o fator de impacto de 2010 será, na verdade, publicado em 2011, porque não poderia ser calculado até que todas as publicações do ano de 2010 tivessem sido recebidas.

► A dermatologia e o fator de impacto

Diversos periódicos sobre dermatologia são avaliados pelo JCR, inclusive os *Anais Brasileiros de Dermatologia*. A Tabela 15.1 mostra as revistas de dermatologia do mundo inteiro com seus respectivos fatores de impacto do ano de 2010. As 5 revistas com maior impacto, em ordem decrescente, são: *Journal of Investigative Dermatology*, *Pigment Cell Melanoma Research*, *British Journal of Dermatology*, *Journal of The American Academy of Dermatology* e *Archives of Dermatology*.

O fator de impacto dos *Anais* é de 0,337, sendo essa a primeira vez em que foi avaliado pelo JCR. A tendência desse valor é aumentar devido a recentes mudanças, como, p. ex., a publicação no idioma universal, o inglês. Isso facilita a leitura por outras nacionalidades e, como consequência, intensifica o número de citações.

► Fator de impacto para produção científica sobre cosmecêuticos

Em 1955, Eugene Garfield iniciou o que hoje se chama de fator de impacto. Há aproximadamente 30 anos, foi a vez de o Dr. Albert M. Kligman criar o termo cosmecêutico; desde então, há ampla discussão em torno desses produtos. Para muitos, os cosmecêuticos carecem de evidência científica e negam que haja publicações em revista de alto impacto científico.

Com o objetivo de rejeitar a hipótese nula de que os cosmecêuticos não têm evidência científica, o editor deste livro nos propôs calcular um “fator de impacto para produção científica sobre cosmecêuticos” (entre aspas, visto que é diferente do fator de impacto do JCR).

Foi realizado o cálculo deste “fator de impacto” a partir das referências de todos os capítulos presentes neste Tratado Internacional de Cosmecêuticos. Para isso, selecionaram-se aquelas referências de periódicos em dermatologia e que citassem, no título, algum termo relacionado aos cosmecêuticos. Por exemplo, uma referência que discorre sobre a estrutura bilamelar lipídica do estrato córneo não foi selecionada.

Porém, discorre-se sobre a capacidade de penetração da niacinamida através do estrato córneo; esta, portanto, fez parte do fator, uma vez que foca uma substância cosmecêutica em particular e demonstra seus atributos que desencadearão resultados em seu uso clínico. Em seguida, as referências foram organizadas em grupos, de acordo com os periódicos em que foram publicadas. Os dez periódicos dermatológicos mais citados encontram-se na Tabela 15.2.

Ao serem obtidos esses dados, foram calculados dois fatores:

- **Fator 1:** a média aritmética da soma dos fatores de impacto de todas as referências. Caso houvesse repetição da mesma

Tabela 15.1 Revistas internacionais de Dermatologia e seus fatores de impacto para 2010.

Ranking	Revista	Fator de impacto em 2011
1	<i>J Invest Dermatol</i>	6,270
2	<i>Pigm Cel Melanoma R</i>	4,750
3	<i>Brit J Dermatol</i>	4,351
4	<i>J Am Acad Dermatol</i>	4,274
5	<i>Arch Dermatol</i>	4,231
6	<i>Exp Dermatol</i>	4,159
7	<i>J Dermatol Sci</i>	3,712
8	<i>Contact Dermatitis</i>	3,672
9	<i>Wound Repair Regen</i>	3,443
10	<i>J Eur Acad Dermatol</i>	3,309
11	<i>Acta Derm-Venereol</i>	2,780
12	<i>Dermatology</i>	2,714
13	<i>Skin Pharmacol Phys</i>	2,711
14	<i>Clin Dermatol</i>	2,424
15	<i>Eur J Dermatol</i>	2,421
16	<i>Dermatol Surg</i>	2,264
17	<i>Melanoma Res</i>	2,254
18	<i>Semin Cutan Med Surg</i>	2,250
19	<i>J Dermatol Treat</i>	2,115
20	<i>Arch Dermatol Res</i>	2,011
21	<i>Dermatol Ther</i>	1,970
22	<i>Am J Clin Dermatol</i>	1,963
23	<i>J Drugs Dermatol</i>	1,954
24	<i>J Cosmet Laser Ther</i>	1,849
25	<i>Dermatitis</i>	1,807
26	<i>J Cutan Photol</i>	1,744
27	<i>Burns</i>	1,718
28	<i>Mycosis</i>	1,667
29	<i>Skin Res Technol</i>	1,599
30	<i>J Dtsch Dermatol Ges</i>	1,485
31	<i>Int Wound J</i>	1,427
32	<i>Photodermatol Photo</i>	1,424
33	<i>J Dermatol</i>	1,355
34	<i>Dermatol Clin</i>	1,336
35	<i>Clin Exp Dermatol</i>	1,267
36	<i>Int J Dermatol</i>	1,265
37	<i>Am J Dermatopath</i>	1,263
38	<i>J Invest Derm Symp P</i>	1,190
39	<i>Leprosy Rev</i>	1,162
40	<i>Pediatr Dermatol</i>	1,117
41	<i>Australas J Dermatol</i>	1
42	<i>Cutis</i>	0,966
43	<i>Indian J Dermatol Ve</i>	0,932
44	<i>J Cutan Med Surg</i>	0,822
45	<i>Ann Dermatol Vener</i>	0,475
46	<i>Hautarzt</i>	0,451
47	<i>Wounds</i>	0,442
48	<i>An Bras Dermatol</i>	0,337
49	<i>Acta Dermatovenereol</i>	0,272
50	<i>J Cosmt Sci</i>	0,215
51	<i>Ann Dermatol</i>	0,162
52	<i>Turkderm-Arch Turk D</i>	0,130
53	<i>Dermatol Sin</i>	0,085
54	<i>Hong Kong J Dermatol</i>	0,059

Tabela 15.2 Os 10 periódicos dermatológicos mais citados neste tratado.

Ranking	Revista	Fator de impacto
1	<i>J Am Acad Dermatol</i>	4,274
2	<i>Clin Dermatol</i>	2,424
3	<i>J Invest Dermatol</i>	6,270
4	<i>Dermatol Surg</i>	2,264
5	<i>J Cosm Dermatol</i>	–
6	<i>Int J Cosmet Sci</i>	–
7	<i>Brit J Dermatol</i>	4,351
8	<i>J Drugs Dermatol</i>	1,954
9	<i>J Eur Acad Dermatol</i>	2,821
10	<i>Am J Clin Dermatol</i>	1,963

revista, só seria somado uma vez. Desse modo, o resultado obtido foi de 1,309

- **Fator 2:** a média ponderada dos fatores de impacto das revistas citadas, sendo o peso o número de citações nas referências. O resultado do fator 2 foi de 1,823.

Os dados apresentados anteriormente colocam o fator 1 na posição 35, de acordo com a Tabela 15.1, e o fator 2 na posição 25. A superioridade do fator 2 frente ao fator 1 pode ser explicada pela Tabela 15.2, em virtude de um grande número de citações de periódicos de alto impacto científico.

Sabendo-se que o objetivo não é realizar um projeto científico, mas fazer um jogo de contas e tabelas, é notório que os cosméticos apresentam um alto “fator de impacto”. Além disso, há muitas publicações sobre esses produtos em revistas renomadas, como exemplo, o *Journal of the American Academy of Dermatology*, o *British Journal of Dermatology* e o *Journal of Investigative Dermatology*.

► Conclusão

Na busca por altos números ou valores, os fatores de impactos do JCR são um dos mais almejados no mundo científico. Os cosméticos também estão nessa busca, a qual, deve ser sempre estimulada, pois denota qualidade científica.

► Bibliografia

- Garfield E. Citation analysis as a tool in journal evaluation. *Science*. 1972; 178:471-9.
- Garfield E. Citation indexes for science: a new dimension in documentation through association of ideas. *Science*. 1955; 3159(122):108-11.
- Garfield E. The impact factor. *Current Contents* 1994; (25):3-7.
- Kligman AM. Cosméticos: a terceira categoria. *Cosmet Toil*. 1998; 113(2):33-40.
- Pinto AC, Andrade JB. Fator de impacto de revistas científicas: qual o significado deste parâmetro? *Química Nova*. 1999; 22:448-53.
- ThomsonReuters.com [homepage on the internet]. New York: [updated 2011; cited 2011 Sept 20]. Disponível em: <http://www.thomsonreuters.com>.
- Vilhena V, Crestana MF. Produção científica: critério de avaliação de impacto. *Rev Assoc Med Bras*. 2002; 48(1):1-25.

16

Metodologia Científica para Entender Estudos sobre Cosmecêuticos

Cidia Vasconcellos

- Introdução, 132
- Aspectos éticos, 132
- Formulação da pergunta, 132
- Causalidade, 132
- Principais delineamentos de estudos quantitativos e semiquantitativos, 133
- Medicina baseada em evidências, 134
- Revisão sistemática, 134
- Metanálise, 135
- Esquema geral dos passos da pesquisa com raciocínio indutivo, 137
- Método qualitativo de pesquisa, 139
- A lógica, os raciocínios dedutivo e indutivo e os argumentos, 140
- Pesquisa participativa | Lições de antropologia, 141
- Conclusão, 141
- Bibliografia, 142

► Introdução

Para se compreender bem um trabalho científico, é fundamental saber como ele foi idealizado. De onde surgem as ideias para os temas a ser desenvolvidos? Quais as técnicas e o método utilizados para a elaboração de um dado trabalho? Por que optar por aquele, especificamente, e não qualquer outro método ou técnica? Que critérios devemos usar para escolher a base bibliográfica, seja para atualização em determinado tema, elaboração de teses e artigos ou preparação de conferência ou aula?

Antes, porém, convém levantar outra questão: *por que investigar?* Essa é uma consequência quase inerente à razão humana: uma vez racional, também é curiosa, indagadora e portadora da premente necessidade intelectual de encontrar uma resposta, uma explicação ou, até mesmo, uma outra pergunta, que seja mais factível, ou mais ampla, ou mais limitada ou mais relevante. Enfim, diferente daquela que não mais satisfaz sua razão. Em outras palavras, ao iniciar uma pesquisa, o autor pergunta-se: *qual é exatamente a curiosidade?* Por que explorar esse tema? Qual a relevância dele para a comunidade científica? Qual o possível impacto social?

E *para que* investigar? Essencialmente, para inovar, avançar ou complementar o conhecimento acerca de um determinado assunto. O montante de informação científica disponível desde o tempo da Grécia Antiga até o momento atual é enorme e sempre crescente. Como aproveitar, na prática clínica, essas informações, sem que elas sejam antes transformadas em conhecimento? Ou seja, sem que tais informações sejam reunidas de forma organizada, sistemática e criticamente avaliadas, em última análise, investigadas? É sistematizando os dados levantados que se avança no conhecimento científico, de forma a se aprofundar ou alterar o que já se conhece.

Por fim, devemos ter sempre em mente a seguinte questão: *como investigar?* A resposta a essa pergunta será, basicamente, o tema desenvolvido neste capítulo. Inicialmente, será oferecido um resumo dos principais delineamentos de estudos quantitativos e semiquantitativos, a epidemiologia descritiva, a medicina baseada em evidências, a revisão sistemática e a metanálise. Apresentam-se, ainda, os passos necessários para realizar uma pesquisa utilizando o método científico e que representam a quase totalidade do modo de se investigar agravos à saúde, em especial os que envolvem risco de vida. Também são expostos alguns conceitos de medicina baseada em evidências, revisão sistemática e metanálise, referenciais metodológicos que têm ganhado espaço na literatura médica e algumas palavras sobre a pesquisa qualitativa, ainda engatinhando na área biológica, mas que constitui arsenal metodológico de bastante importância para os profissionais da saúde que lidam com qualidade de vida.

► Aspectos éticos

“O caminho mais grandioso para viver com honra neste mundo é ser a pessoa que fingimos ser”. Sócrates

A ética perpassa qualquer trabalho de investigação, na sua completude e seja qual for o seu tipo. Desse modo, as Leis Brasileiras Federais 8.080 e 8.142, de 1990, e 8.974, de 1995, e a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde do Brasil, assim

como o capítulo que estabelece princípios éticos acerca da Pesquisa Médica envolvendo seres humanos do Código de Ética do Conselho Federal de Medicina, devem ser seguidos por qualquer profissional que atue na área de saúde.

Mundialmente, existem diversos regulamentos que normatizam a pesquisa experimental abarcando seres humanos, tais como as Diretrizes Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos e a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial de 1964, da qual o Brasil é signatário. No entanto, deve-se observar o que está prescrito na Lei Federal Brasileira 6.638, que estabelece regras para ensaios com animais de laboratório e consultar os Comitês de Ética em Pesquisa Animal, antes de se fazer os experimentos previstos no método do projeto, se for pertinente.

Além disso, convém declarar se o plano é ou será financiado, em parte ou no seu todo, por alguma entidade pública ou privada, e se haverá cessão de insumos, medicamentos, materiais ou quaisquer outros tipos de bem provindos de empresas ou situações que levem às conclusões de pesquisa. Entretanto, a escolha do local adequado para a execução do projeto; a declaração explícita de existência ou não de conflito de interesse; a clara explicação do que será feito, para que e como aos voluntários sujeitos da pesquisa; a disponibilidade de continuação do acompanhamento da pessoa no local do estudo; e a aprovação pelos comitês de ética locais são apenas indícios da postura moral inseparável do pesquisador, a qual dará ao estudo sua real dimensão ética.

► Formulação da pergunta

“A natureza é exatamente simples, se conseguirmos encará-la de modo apropriado”. Albert Einstein

A parte mais importante de qualquer trabalho é a existência de uma pergunta adequadamente formulada. A isto, está sujeito todo o andamento do projeto: dela depende o título, os objetivos e o método; e decorrem a localização, a seleção dos artigos que darão suporte ao trabalho e o modo de coleta, tratamento e análise dos dados, ou seja, sua estrutura, primeiro passo rumo à consistência de um trabalho.

Neste momento crucial da pesquisa, deve-se ter muito cuidado, estabelecendo-se, de imediato, os procedimentos e critérios a adotar, a fim de se alcançar uma resposta de valor científico. Fundamentalmente, é a partir do traçado do estudo e da escolha de tal delineamento que será possível alcançar ou não conclusões cientificamente confiáveis. Se a coerência interna deriva das premissas cartesianas do método científico, determinando a equalização dos objetivos com o método e com as conclusões, para se executar um trabalho de qualidade deve-se, também, dotar de coerência externa, a qual requer significativos conteúdo científico e sentido social.

► Causalidade

A simples comprovação da existência de associação não implica, obrigatoriamente, nexos causal entre as variáveis consideradas. Observa-se que o dia segue-se à noite e esta àquela, com durações inversamente proporcionais, sem que um seja considerado causa do outro.

A causalidade pode ser imediata (p. ex., aumento dos casos de malária com a maior densidade de anofelinos), mediata (p. ex., casos de malária crescentes durante a construção de uma represa), ou múltipla (p. ex., multiplicidade causal de diversos tipos de câncer). A rede de causalidade é cheia de detalhes, que levam a problemas com soluções explicativas ou a especulações, dependendo dos resultados obtidos no próprio experimento em análise.

As associações entre uma doença e determinado fator necessitam ser interpretadas à luz do conhecimento já existente, em busca de possível nexo causal biológico (significância epidemiológica). Para tal, não existem normas absolutas. Alguns critérios são utilizados para orientar a opção de quem interpreta, entre correlação ou causalidade; sequência e relação no tempo; consistência e intensidade; coerência e outras. No entanto, interpretações diversas podem levar a conclusões contraditórias.

Levantam-se, ainda, diferentes hipóteses explicativas ou mesmo novas propostas de investigações para esclarecer o assunto. Na ciência, para cada resposta encontrada, surgem outras tantas perguntas – é assim que se vem acumulando o conhecimento ao longo dos séculos.

► Principais delineamentos de estudos quantitativos e semiquantitativos

■ Epidemiologia descritiva

O significado de *delineamento de estudo* é o de configuração estrutural do trabalho, que lhe conferirá características peculiares. Cada tipo de delineamento tem seus parâmetros.

Quando se quer comparar diretamente os coeficientes de infecção, o risco relativo ou o atribuível (taxas de morbidade) ou utilizá-los como acessórios para se estabelecer nexo causal, opta-se pelo estudo observacional de coortes. Este é conhecido ainda como longitudinal ou populacional prospectivo, embora seja possível fazer coortes retrospectivas.

Embora de grande valor na pesquisa biológica, ele não é adequado ao estudo de doenças raras, pois costuma ser de alto custo e demanda longo tempo de execução.

Porém, permite os cálculos do risco relativo, que representa numericamente o *risco* de se desenvolver uma doença relacionada com uma dada exposição (medida que expressa a força da associação entre dois eventos); e do risco atribuível, ou seja, daquele de se desenvolver uma doença relacionada a uma determinada exposição, sendo a diferença dos riscos entre os indivíduos expostos e os indivíduos não expostos, dependente da prevalência da doença em certa população.

Outro tipo de delineamento muito utilizado é o caso-controle, ou *estudo retrospectivo histórico* ou de *histórico de casos*, que compara os atingidos (ou casos) com os não atingidos (ou controles). As características dos grupos populacionais são observadas após o fato consumado, baseando-se na memória das pessoas ou em dados secundários.

É um meio bastante útil, relativamente rápido e barato para se estudar as doenças, particularmente as raras. A qualidade deste tipo de estudo recai sobre o cuidado de se fazer definições muito precisas do que se chama de caso e do que define como controle. Permite calcular, por exemplo, a *odds ratio* (ou razão de chances), uma estimativa bem próxima do risco relativo.

O estudo transversal ou seccional, no qual o efeito e o agravo são medidos concomitantemente, em um dado momento ou *quantum* definido de tempo, leva a um diagnóstico rápido, ao comparar as proporções de atingidos entre os expostos a determinado fator de risco e as dos não expostos na mesma ocasião, ou seja, compara prevalências. Auxilia bem a abordagem inicial de certo agravo ou doença, admitindo o cálculo de sua prevalência ou para o estudo da relação exposição/doença em uma dada população, em um determinado momento e, ainda, para inquéritos de morbidade em um local.

Tal modelo de estudo pode ser usado para o cálculo do risco relativo, tomando-se a seguinte razão: divisão da prevalência da doença nos indivíduos expostos pela prevalência da doença nos não expostos. Assim, os estudos ecológicos utilizam um conjunto de indivíduos (p. ex., a população de uma área geográfica específica) como unidade de observação. Não é possível saber os dados individuais, ou seja, apenas se conhecem os totais entre os expostos e não expostos e entre doentes e sadios.

A limitação deste estudo, chamada *erro ecológico*, é atribuir características a um determinado indivíduo, a partir de dados estatísticos. A associação de eventos ocorrida na população não significa, necessariamente, que o mesmo aconteça em um indivíduo em particular. No entanto, apresenta facilidade e rapidez de execução; baixo custo relativo; simplicidade analítica; e capacidade de gerar hipóteses. Porém seu poder analítico é baixo; tem-se pouco desenvolvimento das técnicas de análise de dados; não há acesso aos dados individuais (por isso, é vulnerável à chamada “falácia ecológica”); realiza-se a coleta de dados por diversas fontes (o que representa menor controle sobre a qualidade da informação) e apresenta dificuldade para o controle dos vieses.

Seja pela complicada logística, sejam pelos custos ou intrínsecos cálculos estatísticos, outros delineamentos de estudo são menos utilizados na pesquisa em geral, tal como o ensaio clínico aleatório, duplo ou triplo cego. É chamado também de estudo randomizado (aportuguesamento do inglês *random*, que significa “aleatório”) e considerado padrão ouro para a avaliar a efetividade das intervenções.

Uma amostra da população participante é aleatoriamente designada para um de dois ou mais tipos de intervenções clínicas em estudo, sendo os grupos acompanhados por um período de tempo específico. Ao final, os grupos são analisados em termos dos resultados definidos nos objetivos. Como os que foram observados e conduzidos de forma idêntica, distinguindo-se apenas quanto às intervenções feitas, quaisquer diferenças nos prognósticos serão atribuíveis à terapêutica empregada. A distribuição aleatória objetiva evitar os vieses de seleção, fazendo com que ocorra um balanço entre os grupos de intervenção em relação a fatores conhecidos ou desconhecidos (gênero, idade, atividade da doença e sua duração) que influenciariam nos resultados.

O próximo passo é decidir com senso crítico se os resultados são confiáveis, pois sempre existe a possibilidade de falhas no desenvolvimento e na linha de estudo, que ocasionariam problemas. Assim, analisa-se o efeito do tratamento e a possibilidade do resultado deve-se ou não ao acaso.

A definição do valor de *p* e do intervalo de confiança permitem conclusões sobre a probabilidade de que as diferenças entre os valores encontrados no estudo não tenham ocorrido por acaso. Chamamos isso de *significância estatística*.

► Medicina baseada em evidências

A medicina baseada em evidências traduz-se na prática da experiência clínica integrada à análise crítica e à aplicação racional da informação científica, de forma a melhorar a qualidade da assistência médica.

Desse modo, novos métodos, comprovadamente eficazes, são incorporados à prática diária, descartando-se os ineficazes ou até nocivos. O profissional deve ser capaz de dominar conceitos de Epidemiologia Clínica, ter raciocínio científico e pensamento crítico, apresentar atitudes de autoaprendizagem e integrar conhecimentos de diversas áreas.

Formulada a questão clínica do problema do doente, buscam-se informações relevantes e selecionam-se os melhores estudos, avalia-se criticamente a evidência disponível observando-se sua força, adapta-se a informação ao caso, junto com a experiência clínica, aplicam-se os resultados e avalia-se o desfecho final. O resultado costuma ser a cura ou a melhora da qualidade de vida do doente. Várias informações irão orientar o que deve ser feito: a evolução da doença, a avaliação laboratorial e eventuais consultas a outros profissionais de saúde e à literatura médica, disponíveis na internet, bibliotecas ou centros de ensino e pesquisa. A aplicabilidade dos resultados na prática depende do conceito de que os estudos apresentam graus variados de evidências científicas (ou força), de acordo com o delineamento e a qualidade do desenvolvimento, levando a uma hierarquia de evidências, que indica quais estudos devem ser mais valorizados dentre aqueles que tratam de uma mesma questão (Figura 16.1).

A construção dessa pirâmide baseia-se na força das evidências científicas em cada tipo de estudo:

- **Fortes:** são aquelas com intervenção clínica sistemática e desfechos clínico-epidemiológicos, como o ensaio clínico randomizado

Hierarquização de evidências

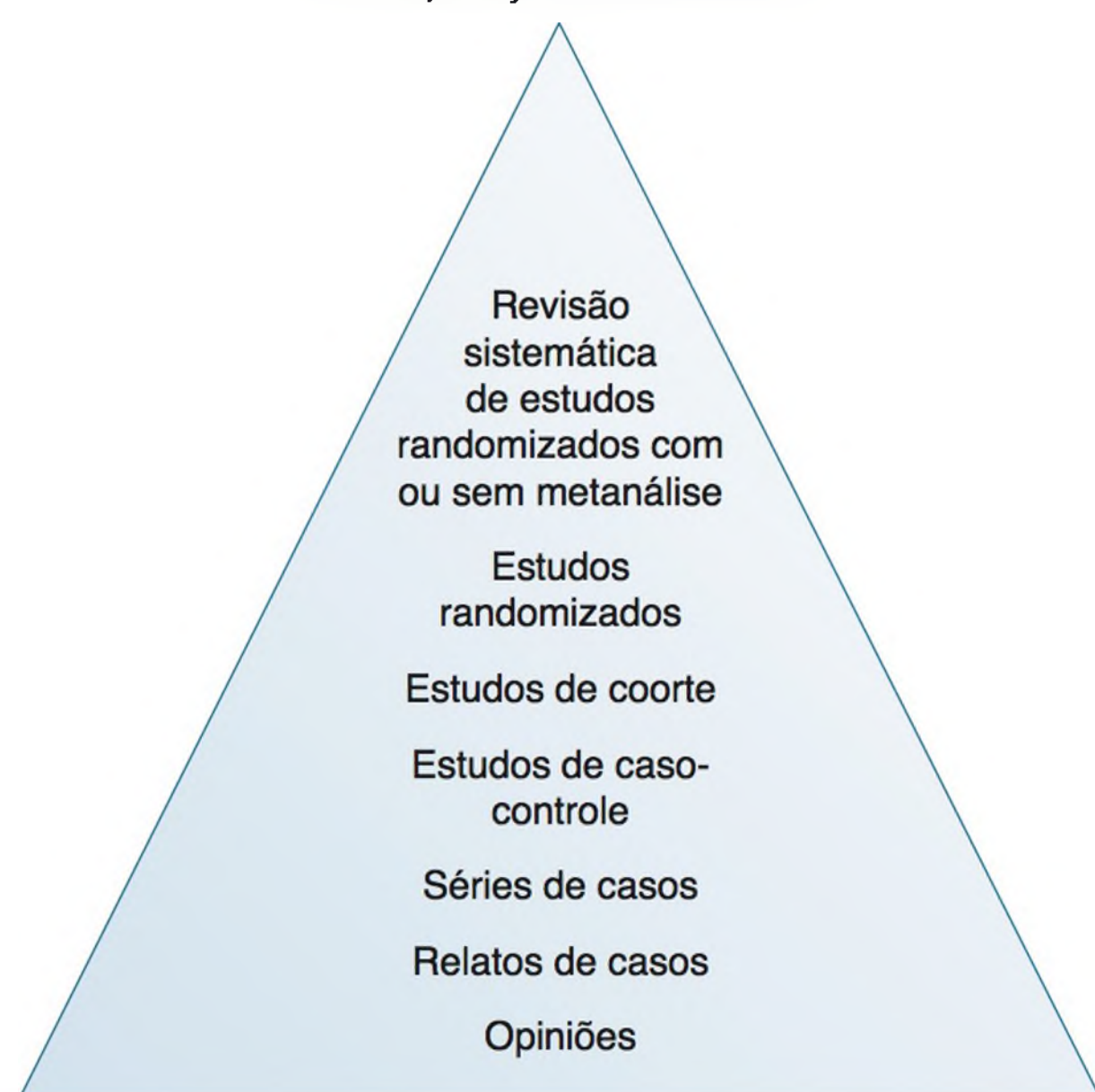


Figura 16.1 Pirâmide de hierarquia de evidências, indicando quais delineamentos de pesquisa devem ser mais valorizados, dentre aqueles que tratam de uma mesma questão. A hierarquização demonstra que evidências mostradas por revisões sistemáticas e estudos randomizados, quando conduzidos propriamente, são a melhor maneira de se obter evidências.

- **Intermediárias:** são as de intervenção clínica sistemática com desfechos bioquímicos, fisiológicos ou celulares, mesmo provenientes de ensaio clínico randomizado; a pesquisa clínica observacional com desfechos clínicos; os estudos de caso-controle e coorte; a intervenção clínica sem randomização; o quase experimento; a intervenção clínica sem grupo controle; o experimento não controlado; os estudos ecológicos e as séries temporais múltiplas
- **Fracas:** são definidas pelos estudos de mecanismos fisiopatológicos (dedutiva) e de pesquisa básica; a experiência clínica (indutiva) isolada ou de grupo de peritos, os dados clínicos obtidos de forma não sistemática, a pesquisa clínica observacional, sem grupo controle e o estudo de casos.

Às vezes, a decisão clínica baseia-se em resultados de revisões sistemáticas, porém elas são apenas uma das etapas de todo o processo. Essas diretrizes clínicas devem resultar da experiência clínica, associadas aos resultados de pesquisas de boa qualidade, das circunstâncias de um dado atendimento, de análises econômicas e da vontade do paciente.

Dessas evidências, surgem dois conceitos: a avaliação tecnológica e o monitoramento da prática clínica. Por avaliação tecnológica, entende-se a análise sistemática do uso da tecnologia e suas consequências na área de saúde, eferentes a diagnóstico, prevenção, tratamento ou cuidados aos pacientes, com ou sem o uso de equipamentos. O monitoramento da prática clínica abrange um processo no qual os profissionais de saúde analisam sistemática e regularmente as novas decisões clínicas, promovendo mudanças sempre que necessário. Para se cumprir o objetivo de elaboração de programas de atenção à saúde em larga escala, para controle ou prevenção de uma dada doença, o estudo interventivo é o mais indicado e, quando a investigação se orienta para o esclarecimento de relações causais, os estudos experimentais em modelos animais são os mais recomendados.

► Revisão sistemática

“É certamente uma grande crítica para nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade, subespecialidade e atualizado periodicamente, de todos os ensaios clínicos aleatórios”. Archie Cochrane

A expressão *revisão narrativa* complementa a *revisão sistemática*. A narrativa é muito apropriada para descrever o histórico ou o desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, discutir determinado assunto teórico ou contextualmente, estabelecer analogias ou integrar áreas de pesquisa independentes levando à multidisciplinariedade, porém não fornece respostas quantitativas para questões clínicas específicas.

Já a *revisão sistemática* é uma técnica científica objetiva e reprodutível. Ela permite esmiuçar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar possíveis inconsistências e conflitos, aumentando a acurácia dos resultados, melhorando a precisão das estimativas calculadas e funcionando como elo entre pesquisa e prática clínica.

É, desse modo, um tipo de estudo secundário que facilita a elaboração de diretrizes clínicas, útil para estudiosos da área de saúde e que contribui para o planejamento de pesquisas clínicas. A Tabela 16.1 mostra as principais diferenças entre as revisões sistemáticas e narrativas.

Tabela 16.1 Principais diferenças entre as revisões narrativa e sistemática.		
Quesitos	Revisão narrativa	Revisão sistemática
Questão	Geral	Específica
Seleção	Potencialmente com viés	Critérios homogêneos
Síntese	Qualitativa	Quantitativa ou metanálise
Avaliação	Variável	Reprodutível
Inferências	Nem sempre baseadas em pesquisas	Baseadas em pesquisas
Fonte	Frequentemente não explícita	Abrangentes

A revisão sistemática começou a ser conceituada no início do século 20, mas apenas em 1955 publicou-se o primeiro artigo no *Jama* (Beecher, 1955). Em 1992, foi fundado o Centro Cochrane do Reino Unido, iniciando-se internacionalmente a Colaboração Cochrane. Um artigo de Chalmers (BMJ, 1992) facilitou a difusão de revisões sistemáticas. Em 1994, Dickersin (BMJ, 1994) definiu estratégias de busca de ensaios clínicos aleatórios em bases de dados. Já em 2001, foram publicadas 1.000 revisões sistemáticas e 876 projetos, no fascículo 2 da Biblioteca Cochrane.

Direciona-se um grupo de estudos por três critérios: intervenção, tipo de estudo e situação clínica. O critério *desfecho clínico* é utilizado como resultado. As estratégias de busca para situação clínica e para intervenção são elaboradas por meio de descrições contidas nas perguntas realizadas durante a hipótese.

A interseção desses três conjuntos representa os estudos identificados pela busca eletrônica. A partir deles, realiza-se a seleção ou não dos que serão usados para a revisão sistemática. Guia-se também a coleta de dados nos estudos primários por esses itens fundamentais, constantes em formulário adequado.

A pergunta pode ser geral ou específica e sua abrangência depende do número de estudos encontrados em busca preliminar no Medline. Para formular a pergunta da revisão sistemática, é preciso conhecer alguns estudos relevantes sobre o tema. Entretanto, à medida que novas informações surgem durante o processo de revisão, pode ser necessário modificar a pergunta original. As questões reformuladas após a coleta e análise de dados são mais suscetíveis a problemas do que perguntas formuladas antes do início da revisão. Assim, convém prudência para não acumular problemas. Do mesmo modo, este procedimento deve sempre ser documentado na versão publicada da revisão, explicando-se o motivo da mudança da pergunta; se ela foi influenciada por resultados ou por não terem sido consideradas alternativas para definição dos participantes, intervenções ou desfechos clínicos de interesse; se a estratégia de busca é apropriada para a pergunta modificada e se a coleta de dados está adequada a ela.

Reúne-se, de forma organizada, grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas auxiliares na explicação de diferenças encontradas entre estudos primários investigando a mesma questão. A técnica estatística da metanálise pode ou não ser usada para analisar os resultados dos estudos incluídos. A unidade de análise é o estudo primário. Tradicionalmente, é um estudo retrospectivo, mas podem existir revisões sistemáticas prospectivas ou, ainda, com dados individuais.

A identificação de estudos primários relacionados diretamente com a pergunta formulada é feita por meio de métodos padronizados. Além dos indexados em bases de dados, é pre-

ciso identificar, ainda, estudos publicados e não indexados, os não publicados e aqueles em andamento, para evitar o viés de publicação. Para tanto, acessam-se bases de dados digitalizadas, como Medline, Lilacs e Embase, além de outros tipos de publicação, como teses, resumos de congressos etc.

O agrupamento de todos esses tipos de publicações forma o conjunto de estudos publicados. Existem, ainda, os estudos não publicados e os em andamento, encontrados na base Trialscentral e no Registro Cochrane de Ensaios Clínicos Controlados, disponível na Biblioteca Cochrane, *online*. Este conjunto de trabalhos permite iniciar a revisão sistemática.

As possíveis conclusões de uma revisão sistemática são: análise completa (metanálise realizada com estudos de boa qualidade, com detecção da diferença entre os grupos, ou seja, pode-se recomendar o uso ou não da intervenção); análise incompleta (faz-se a metanálise com estudos de boa qualidade, mas não foi possível detectar diferença entre os grupos; em outras palavras, não se recomenda o uso ou não da intervenção avaliada) e análise impossível de montar (não foi possível selecionar nenhum estudo para a revisão sistemática, ou seja, não existem ensaios clínicos randomizados para responder à pergunta clínica). Se os estudos forem de boa qualidade e a metanálise mostrar diferenças entre os grupos (poder estatístico), aconselha-se o uso ou não daquela intervenção, de acordo com o grupo que se beneficiou.

► Metanálise

“A revisão sistemática/metanálise é uma importante contribuição para a pesquisa clínica, mas não é uma panaceia”. CD Naylor

Esse tipo de abordagem estatística começou a se desenvolver já no início do século 20, embora tenha ficado mais conhecido no fim da década de 1990. A primeira metanálise foi publicada em 1904 e sintetizava resultados de apenas dois estudos. Até 1955, surgiram algumas publicações esporádicas abordando outros métodos estatísticos para combinar resultados de estudos independentes.

Atualmente, é empregado para se referir ao método estatístico aplicado às revisões sistemáticas com análise estatística, integrando os resultados de dois ou mais estudos primários. Foi usado pela primeira vez em 1976, em um artigo científico, consolidando-se como técnica de análise estatística no fim da década de 1980. O prefixo *meta* tem origem grega e significa *além, transcendência, reflexão crítica sobre*.

A técnica de análise estatística da metanálise depende do tipo da variável analisada: dicotômica, contínua ou ordinal. Para as variáveis dicotômicas, utiliza-se o método da *diferença de risco absoluto*, distinção estatística em que o número necessário para produzir ou prevenir um desfecho é calculado, utilizando o inverso da diferença de risco absoluto. Chamamos de *número necessário para tratamento (NNT)* ou *número necessário para causar dano (NNH)*, respectivamente.

Além disso, o *intervalo de confiança de 95%* dessas medidas também é calculado. Para as variáveis contínuas, calcula-se a *diferença de médias ponderadas* (modelo de efeito randômico) com *intervalo de confiança de 95%*. Quando necessário, os dados originais são transformados em bases logarítmicas, para melhor distribuição, ou em escalas que apresentem propriedades similares, antes de entrarem nos cálculos da metanálise. Conforme for preciso, as variáveis contínuas e ordinais

são transformadas em variáveis dicotômicas. De acordo com a categoria da variável, coletam-se dados específicos.

Uma vez chegado ao consenso de que faz sentido realizar, enfim, a metanálise, agrupam-se os estudos. Geralmente, pelo menos duas são produzidas: a primeira com todos os estudos classificados como A e outra com os estudos classificados como B, de acordo com o sigilo da alocação. Essas duas metanálises podem ser apresentadas em um mesmo gráfico, no qual os estudos A são agrupados (calcula-se um subtotal para eles), sendo adotado procedimento igual para os estudos B. Ao final, tem-se um total dos dois grupos de estudos.

Para cada estudo, estima-se o efeito. No erro padrão (variância), definem-se os desfechos clínicos, o número de eventos e o tamanho da amostra; em desfechos contínuos, média, desvio padrão e tamanho da amostra; e, no resultado final, a média ponderada das estimativas de efeito de cada estudo. A análise de sensibilidade determina se há alteração da sensibilidade quando as premissas são alteradas, tendo a função de identificar se estas mudanças modificaram os resultados (grau de certeza) e verificar a heterogeneidade dos estudos incluídos.

Quanto à análise estatística, quando empregada a técnica da metanálise, os conglomerados analíticos finais são mostrados em gráficos da floresta (Lewis, 2001) ou gráficos do funil (Clarke, 2001). No gráfico da floresta, as linhas horizontais correspondem aos intervalos de confiança (probabilidade de 95%). Se a linha horizontal tocar a linha vertical, isso significa que não há diferença estatística entre os grupos: o ponto central de cada linha simboliza a razão de chance; o tamanho do ponto central representa o tamanho da amostra; e o diamante (losango), o resultado final da metanálise.

No gráfico do funil, ou gráfico de dispersão ou de heterogeneidade estatística, o peso do estudo ou tamanho da amostra é colocado no eixo Y e a razão de riscos no eixo X, elaborando-se o teste de heterogeneidade pela técnica do qui-quadrado

com N graus de liberdade, a fim de identificar possíveis assimetrias.

Se as pesquisas primárias encontradas são inadequadas, a resultante da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise possibilita três diferentes combinações: qualidade ruim e poder estatístico bom; qualidade boa e poder estatístico ruim; e qualidade ruim e poder estatístico ruim. As implicações resultam em recomendações para a prática clínica ou futuras pesquisas, explicadas adiante com mais detalhes.

A Figura 16.2 ilustra o gráfico da floresta (Lewis, 2001) da metanálise de ensaios clínicos aleatórios, produzida a partir de uma revisão sistemática. Essa revisão comparou uma dada intervenção terapêutica em relação ao placebo.

Na coluna da esquerda, aparecem os estudos primários. A segunda coluna, de cabeçalho EXPT, mostra dados do grupo experimental de cada um. Os valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N). A coluna com cabeçalho CTRL contém dados do grupo-controle – seus valores indicam o número de eventos (n) e o tamanho do grupo (N). As linhas horizontais representam os intervalos de confiança.

Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central do gráfico, não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento. A linha que terminar com uma seta indica que o intervalo de confiança estende-se além da escala do gráfico, a qual varia de uma revisão para outra.

O ponto central de cada linha horizontal representa a *odds ratio* de cada estudo. No caso de evento adverso (morte), se o ponto central estiver à esquerda da linha central do gráfico, o tratamento avaliado reduziu a probabilidade de morte. Se o ponto central estiver à direita da linha central, o tratamento avaliado aumentou a probabilidade de morte.

A qualidade dos estudos não contribui para o peso. O tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo. Esse peso baseia-se no número de participantes e no número

Comparação: Corticosteroides *versus* placebo ou não tratamento
Desfecho: Morte neonatal

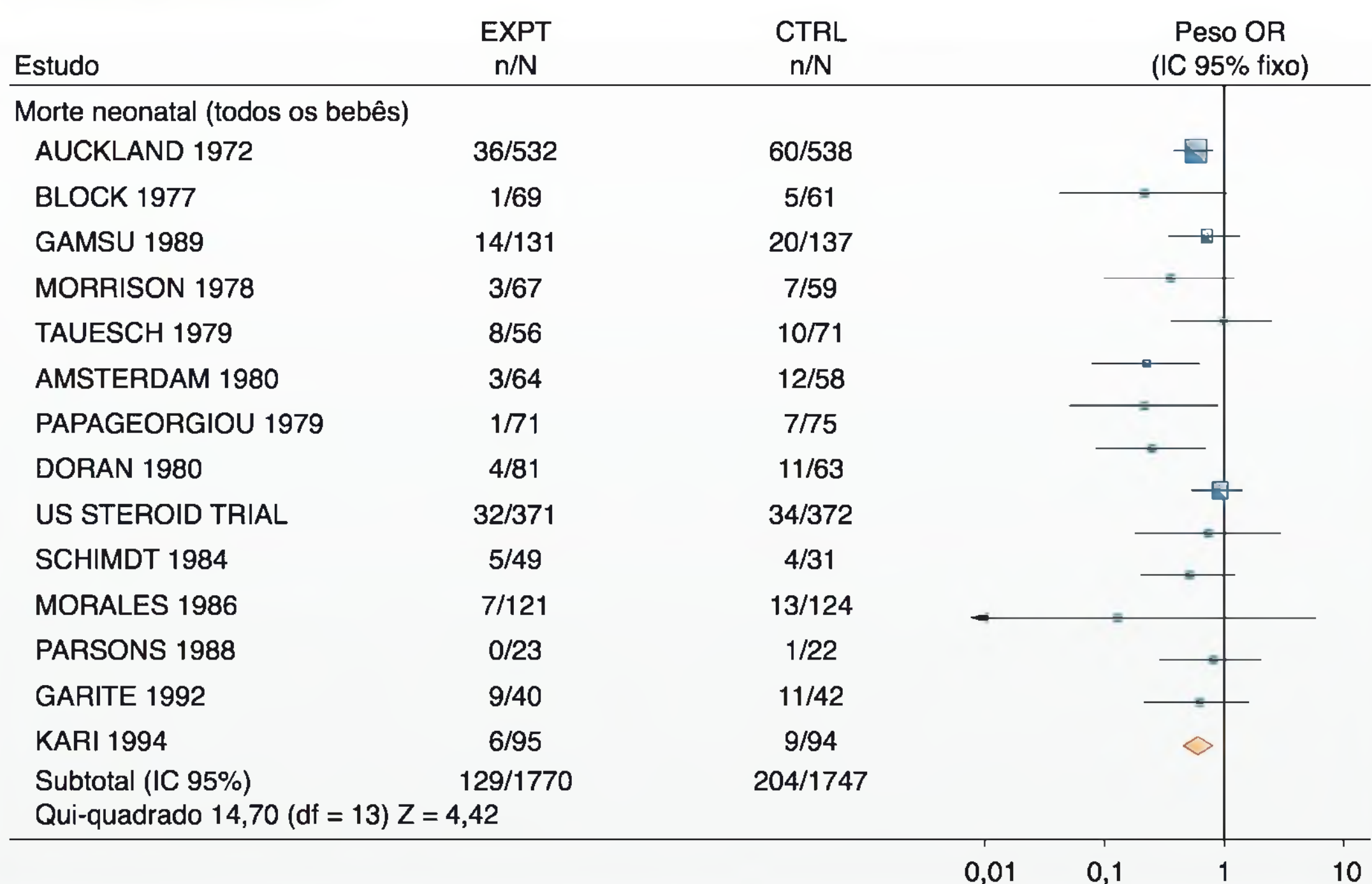


Figura 16.2 Metanálise de ensaios clínicos aleatórios: gráfico da floresta. Fonte: Lewis, 2001.

de eventos, ou, quanto maior o número de participantes de um estudo, maior o peso.

O diamante (losango) localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado da metanálise. O ponto central representa a razão de chances da metanálise e seu tamanho representa o intervalo de confiança.

Na parte inferior do gráfico, o valor de z trata-se de um teste estatístico que reflete a significância do efeito global, isto é, uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante no gráfico. O valor de qui-quadrado é uma medida de consistência do resultado entre os estudos individuais. Se o intervalo de confiança não contiver o valor neutro (nulo), ou seja, não tocar nem cruzar a linha vertical, consideram-se esses resultados estatisticamente significantes.

São utilizados testes para avaliar heterogeneidades ou diferenças dos resultados dos estudos em relação as estimativas de efeitos. A identificação é feita por inspeção visual dos gráficos das metanálises e aplicação de teste de qui-quadrado. O intervalo de confiança determina se o tamanho da amostra foi suficiente e compara as intervenções (benefícios/equivalências).

A segunda parte desta técnica de tratamento estatístico é a análise da sensibilidade, que investiga a heterogeneidade dos estudos incluídos. Serve para avaliar o grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas. Há várias maneiras de se executar a análise de sensibilidade:

- Mudar os critérios de inclusão: tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos. Em cada comparação, os ensaios clínicos são estratificados levando-se em conta o grupo experimental, conforme a homogeneidade clínica (validade externa)
- Incluir ou descartar estudos com alguma ambiguidade nos critérios de inclusão
- Descartar estudos não publicados
- Descartar estudos de baixa qualidade metodológica
- Reanalisar os dados utilizando-se variação de resultados de estudos nos quais houvesse alguma incerteza sobre os resultados
- Reanalisar os dados, alocando variação razoável de valores para dados perdidos. Presume-se que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo-controle mostraram melhora, para as variáveis dicotômicas
- Reanalisar os dados utilizando-se diferentes estratégias estatísticas
- Heterogeneidade estatística: sua existência é avaliada pela observação da apresentação gráfica e por teste de heterogeneidade.

Os resultados possíveis são:

- Qualidade ruim e poder estatístico bom: a metanálise mostra que uma intervenção supera a outra, apesar de a diferença encontrada na qualidade dos estudos não ser totalmente confiável para a aplicação clínica. Nestes casos, porém, a metanálise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos, que devem ser feitos para responder de forma adequada à pergunta original
- Qualidade boa e poder estatístico ruim: embora os estudos sejam de boa qualidade, a metanálise não demonstra superioridade de uma intervenção em relação à outra. Como no caso anterior, a aplicação clínica não é possível. Contudo, por serem estudos de boa qualidade, é possível utilizar o mesmo método a fim de se planejar novos estudos, nos

quais o tamanho da amostra seja suficiente para complementar a metanálise

- Qualidade ruim e poder estatístico ruim: acontece quando, além de a metanálise não apresentar diferenças entre as intervenções, a qualidade dos estudos não é boa. Entretanto, estes resultados são importantes para o planejamento de novos trabalhos para se concluir o quanto uma intervenção é ou não superior à outra.

Em síntese, as conclusões de uma revisão sistemática têm dois tipos de implicações: um para a prática clínica, que permite fazer recomendações sobre o uso ou não de uma determinada intervenção, e outro para a pesquisa, admitindo-se que sejam feitas recomendações sobre o planejamento de futuras pesquisas, orientadas para responder à mesma pergunta clínica.

► Esquema geral dos passos da pesquisa com raciocínio indutivo

■ Levantamento da bibliografia

Na fase inicial, busca-se, de forma ampla, aquilo que já se escreveu sobre o tema na literatura especializada, o chamado estado da arte. Às vezes, já existe resposta para a pergunta formulada. No entanto, na maioria das vezes, encontram-se respostas variadas, ora conflitantes, ora concordantes ou com lacunas de conhecimento em torno da questão que nos interessa. Ocorre, ainda, a possibilidade de novas questões derivarem daquela inicial, mostrando-se mais pertinentes ou estimulantes para serem posteriormente investigadas, em outra pesquisa, especificamente estruturada a fim de sanar tal questão.

Ao longo da pesquisa faz-se, periodicamente, vários outros levantamentos da bibliografia, seja para dirimir dúvidas, seja para que novas referências bibliográficas sejam incorporadas ao trabalho, uma vez que algum tempo já se passou desde que foram escritos a introdução, a justificativa e os objetivos. Um bom estudo precisa apresentar objetivos claros e, de fato, medir aquilo a que se propõe. Para decidir se vale a pena ler um determinado artigo, deve-se iniciar a leitura pela seção de métodos e fazer algumas questões preliminares: por que o estudo foi realizado e qual a questão clínica abordada pelos autores? A hipótese que os autores decidiram testar está claramente indicada no artigo? O método é adequado para responder à questão levantada (ensaios clínicos randomizados duplo-cego para o teste terapêutico ou de intervenções, estudos de coorte longitudinal para responder à questões sobre prognóstico, estudos de coorte ou caso-controle para avaliar onexo causal)? Relatos de casos, embora metodologicamente fracos, podem alertar os profissionais de reações adversas a medicamentos.

Outras questões também devem ser levantadas: que tipo de estudo foi feito? Experimental, no qual os procedimentos são realizados em um animal ou um voluntário em um ambiente artificial e controlado? Ensaio clínico, no qual uma intervenção, tal como uma terapêutica medicamentosa, é oferecida a um grupo de pacientes que são acompanhados para verificar o desfecho? Os métodos utilizados são adequados para responder a pergunta que motivou a pesquisa?

Observe se houve adequação do delineamento da pesquisa a seu objetivo e às conclusões. Estudos cuja finalidade seja

avaliar a eficácia de um tratamento são delineados de maneira diferente das pesquisas sobre a incidência de uma doença ou acerca de fatores de risco associados a uma enfermidade. A escolha adequada do delineamento da pesquisa e o rigor do método com que o mesmo foi desenvolvido darão ao estudo a validade interna.

Delineamentos de pesquisa específicos têm problemas metodológicos específicos, alguns deles fundamentais: a randomização bem feita em um ensaio clínico (distribuição que assegura que, na alocação de doentes para grupos tratados e não tratados, não haja diferenças), o pareamento adequado de indivíduos controles × doentes no caso-controle e a questão da perda amostral ao longo do estudo de coorte (menor que 70%, para que uma coorte seja válida). Essas situações devem ser descritas, obrigatoriamente, e consideradas quando se faz a leitura de um artigo de qualidade.

Convém verificar, ainda, a idoneidade do periódico. Mais do que um mero resultado, um bom estudo tem uma formulação que o sustenta. Saber reconhecer um artigo consistente é a garantia de escolhas terapêuticas mais efetivas e de uma atividade clínica mais sólida. Desse modo, avalia-se a credibilidade dos resultados obtidos na pesquisa.

■ Como estabelecer objetivos

Sucintamente, definir o objetivo geral, decorrente da pergunta elaborada. Diz respeito à finalidade do projeto, aquilo que o pesquisador pretende atingir. Os objetivos específicos, de certa forma, decompõem o geral em várias metas intermediárias. Estas serão alcançadas uma a uma, analiticamente, a fim de se chegar à síntese final, alcançando-se, desse modo, o objetivo geral pré-estabelecido.

■ Escolha do método de investigação

Da explícita observância na precisão da linguagem técnica em todos os itens do método, depende a possibilidade de se alcançar boas respostas a boas perguntas. Assim, também, como do desenho de estudo adotado, do período escolhido para análise, da clara descrição da origem da população com a qual se fez a pesquisa, da sua representatividade amostral, das premissas usadas para o cálculo do tamanho da amostra e de outros itens específicos a um dado projeto.

Neste momento, estabelecem-se os critérios de inclusão, os de exclusão e os de suspensão do estudo (quando exigido), a validação das técnicas utilizadas, a lista das variáveis a serem analisadas, o tipo de análise que se fará e o que mais for metodologicamente necessário, para uma determinada pesquisa. Todas estas escolhas são feitas antes que se comece o estudo propriamente dito e devem ser testadas em plano piloto, para o ajuste fino do plano de trabalho.

Quanto aos participantes, o estágio da doença e o método usado no diagnóstico devem ser declarados, tais quais as intervenções que serão analisadas. Em relação aos desfechos clínicos, é necessário listar e descrever as variáveis de efetividade e segurança usadas como critérios a fim de se determinar o sucesso de uma intervenção. Indica-se o tipo de estudo utilizado para responder à pergunta de pesquisa que apresente a menor possibilidade de problemas. Esses quatro itens – participantes, intervenções, desfechos clínicos e tipo de estudo – são fundamentais no momento em que se planeja uma revisão sistemática e são os principais critérios que norteiam a descrição do método.

A descrição detalhada do diagnóstico permite avaliar se a comparação entre os estudos primários foi adequada e a melhor possível. Para o tipo de intervenção, recomenda-se, apenas, a citação do medicamento, sem detalhes sobre dose, duração do tratamento e associações medicamentosas, a fim de evitar que este critério restrinja o mapeamento do conhecimento no assunto.

■ Escolha da técnica de análise

As técnicas a serem utilizadas para análise dos dados, sejam elas quantitativas ou semiquantitativas, devem ser estabelecidas *a priori*. Se a análise for baseada na estatística, explicita as técnicas escolhidas e o nível de significância estatístico tomado, para a avaliação de cada variável, ou de todas, na dependência das variáveis em exame e da pergunta efetuada.

Se a escolha recair sobre a revisão sistemática ou metanálise, descreva em detalhes como será feita a inclusão dos trabalhos e as técnicas empregadas na análise final. Dentre todos os critérios fundamentais, o *tipo de estudo* é aquele que será mais rigidamente aplicado e o que mais decisivamente influenciará na inclusão ou descarte de estudos na revisão sistemática. Dado que a revisão sistemática serve para mapear o conhecimento acerca de um determinado tema, é preciso bom senso na aplicação desses critérios. É necessário aceitar a variação de definições entre os autores dos estudos primários, variação que também pode ocorrer com as definições de participantes e desfechos clínicos.

Se a análise for semiquantitativa, estabeleça de pronto o que será adotado para a apreciação dos dados: critérios próprios ou aqueles já consagrados na literatura? Em qualquer dos dois casos, descreva em minúcias tais critérios.

Caso a análise escolhida seja baseada na estatística, explicita as técnicas escolhidas e o nível de significância tomado, a fim de se avaliar cada variável, na dependência das variáveis em exame e da pergunta efetuada.

Se a escolha recair sobre a metanálise, descreva em detalhes como será feita a inclusão dos trabalhos e as técnicas empregadas na análise final.

No mercado, há pacotes estatísticos pagos e gratuitos, mas a colaboração de um profissional experiente no ramo estatístico de dados biológicos é quase imprescindível, quando se almeja a uma interpretação dos resultados mais acurada.

■ Apresentação dos resultados

Os resultados devem ser expostos de maneira direta, sem explicações, ressaltando-se apenas, no texto, os achados mais importantes ou interessantes de cada tabela, quadro, gráfico ou figura. Sempre é bom lembrar que tais elementos devem ser passíveis de leitura e interpretação sem o auxílio do texto, isto é, devem conter, no seu corpo, legendas e notas todas as informações necessárias para que o leitor os entenda, ainda que isolados do trabalho.

■ Discussão dos dados

Neste setor, os resultados do trabalho são confrontados com os da literatura, ressaltando-se as coincidências e discrepâncias entre eles. Levantam-se explicações e abordam-se pontos que coincidem ou não entre as investigações, tais como origem da amostra, método epidemiológico empregado, técnicas de análise escolhidas, diferenças regionais etc.

Hipóteses explicativas, ou mesmo especulações, podem constar neste item. Talvez algumas induzam a novas pesquisas, desde que apoiadas na literatura.

■ Preparação das conclusões

As conclusões são feitas, única e exclusivamente, considerando-se os resultados alcançados no trabalho em questão. É inadmissível expor conclusões oriundas de dados obtidos da bibliografia consultada, ou melhor, do trabalho alheio.

■ Referências bibliográficas

O recomendável é empregar as normas de referências da Instituição, da Revista ou do Congresso nos quais o trabalho será apresentado. As mais utilizadas são as do sistema alfanumérico ou as do sistema de referência por ordem de entrada. Embora não obrigatório, recomenda-se seguir as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas para trabalhos realizados no Brasil e o estilo referencial Vancouver para os internacionais.

■ Elaboração de anexos e apêndices

Anexos são documentos escritos por terceiros. Apresentam relevância como fontes de referências bibliográficas, mas não são essenciais para a compreensão do texto. Temos, por exemplo, leis, normas, catálogos de reagentes e vidraria, parecer da comissão de ética, dentre outros. Os apêndices são documentos escritos pelo autor, porém não essenciais para a compreensão do texto. Temos, por exemplo, termos de consentimento livre e esclarecido, descrições de técnicas de laboratório, instrumentos de coleta de dados, tabelas extensas etc.

► Método qualitativo de pesquisa

“A estrutura lógica do darwinismo é a mesma do processo de conjecturas e refutações do raciocínio dedutivo. Isso explica porque o darwinismo, que não é uma teoria científica, mas um programa metafísico de pesquisa, pode ser tão frutífero e útil para a ciência”. Popper

Nesse tipo de pesquisa, o trabalho final será estruturado em capítulos conexos entre si, constituindo-se, cada um deles, em verdadeiras minimonografias, as quais exploram o que seria equivalente, na pesquisa quantitativa: ao estado da arte do assunto em questão, à justificativa da escolha do tema, à delimitação do(s) objetivo(s) de pesquisa, às características socioculturais e/ou econômicas da população de origem, aos marcos teórico-metodológicos de abordagem do assunto, às linhas adotadas para análise dos resultados, aos resultados, à discussão dos resultados em contraponto com a literatura, às conclusões e às referências bibliográficas. Não se pode deixar de apresentar, ao final, os anexos e apêndices.

É uma abordagem científica à qual as pessoas das áreas biológicas e exatas não estão afeitas, entretanto, trata-se de ferramenta fundamental para investigações na área da saúde, que é um misto de arte, ciência aplicada e ciência básica. Afinal, sem a lógica não existiria a argumentação nem o raciocínio matemático. A qualidade de vida das pessoas antes, durante e após procedimentos terapêuticos, assim como sua percepção de risco, vem despertando cada vez mais interesse dos pro-

fissionais de saúde. O homem, sempre tido nos documentos sanitários e legais como ser biopsicossocial, começa, enfim, a ser de fato assim tratado, saindo da “coisificação” tecnológica pela qual a humanidade tem trafegado nas últimas décadas. A seguir, exemplificamos as aparentes diferenças entre pesquisas qualitativas e quantitativas, quanto ao método e à apresentação dos resultados, com dois trechos extraídos de capítulos que corresponderiam, respectivamente, ao primeiro (sobre a descrição do método) e ao segundo (acerca da apresentação dos resultados), na pesquisa quantitativa.

O primeiro foi extraído da dissertação de mestrado de Eugénia Nunes Grilo (*A outra face do cuidar – Um estudo qualitativo de quem cuida de familiares com grande dependência física*). Elaborou-se esta em 2005, sob orientação da professora doutora Teresa Joaquim e co-orientação da professora doutora Arminda Costa, sendo apresentada à Universidade Aberta de Lisboa, diz:

A análise das histórias

Recolhida a informação e organizado o corpo da pesquisa, iniciamos a sua análise. O primeiro passo foi a leitura e a releitura de todos os relatos. Como não tínhamos categorias *a priori*, procuramos encontrar as linhas de força comuns às várias narrativas e proceder ao seu “desmantelamento” (Poirier, 1995). Esta etapa foi possível graças ao enquadramento teórico por um lado, e ao conhecimento empírico que temos do problema em estudo, por outro. Tendo por base os objetivos da pesquisa e as áreas temáticas da entrevista, foi então possível centrar o relato do vivido em quatro grandes temas:

- As vivências das cuidadoras no percurso educacional
- Os equipamentos sociais na vida das cuidadoras
- As vivências íntimas das cuidadoras em situação de cuidados
- Os percursos da experiência na relação com os outros.

O segundo foi extraído de um trabalho apresentado no VII Congresso Latino Americano de Ergonomia, em Recife, no estado de Pernambuco, em 2002, por Daniela Fischer, doutoranda, e Lia Buarque de Macedo Guimarães, PhD, CPE: *Percepção de risco e perigo: um estudo qualitativo*. Nele, consta que:

“A adoção de um referencial teórico previamente concebido facilitou a análise comparativa dos resultados. Perguntas de cunho perceptivo parecem implicar dificuldades. A tendência dos entrevistados foi a de citar exemplos de situações de perigo e de tipos de fatores de risco.

Os resultados mostram que a percepção acumulada dos trabalhadores sobre risco e perigo converge com a dos especialistas.”

A pesquisa qualitativa lida com um conjunto de técnicas de interpretação para decodificar um complexo sistema de significados, complementa e é complementada pela pesquisa quantitativa ou semiquantitativa e tem as principais características:

- A fonte dos dados é direta, sendo eles coletados no ambiente natural pelo próprio pesquisador
- Os dados são simbólicos e contextualizados
- Uma das grandes preocupações é entender a percepção que os sujeitos da pesquisa dão às coisas e à sua vida
- O processo é mais importante que o desfecho
- O estilo é, essencialmente, descritivo e usa da interpretação dedutiva, partindo das leis gerais que mais se adequem a um caso particular.

É muito utilizada nas “pesquisas de mercado” e “pesquisas de opinião”, para citar apenas dois exemplos, geralmente sem todo o rigor científico que merece. É com a postura um tanto rigorosa da ciência que podemos e devemos usá-la nas investigações pertinentes às ciências da saúde. Mas não é por usar pouco dos números ou da estatística que a pesquisa qualitativa deixa de ter regras, premissas e definições a serem respeitadas. Mesmo as questões mais simples devem ser investigadas de forma sistemática.

Esta modalidade de método investigativo tem o *in natura* como fonte direta de dados e o pesquisador como principal instrumento, supondo-se que ele faça um trabalho de campo que o coloque em contato direto e prolongado com o ambiente e a situação que esteja investigando. Seja qual for o tema escolhido, o pesquisador deverá presenciar o maior número possível de manifestações do fato em estudo (tema da pesquisa), sem intervir. Essas observações diretas são usadas para confirmar os dados coletados dos sujeitos da pesquisa ou para justificar seus pontos de vista. As principais características do observador são a capacidade de tolerar ambiguidades, trabalhar por conta própria, inspirar confiança, ser empenhado, ter autodisciplina, mostrar-se empático e ter atitude sigilosa.

Predominantemente, os dados coletados são descritivos, levando-se em conta o fato de que o material empregado nessas pesquisas consiste em descrições de pessoas, situações ou fatos e inclui os mais diversos documentos, de entrevistas e depoimentos a fotografias, desenhos e filmes. Neste aspecto, observa-se uma grande proximidade com a pesquisa quantitativa, quando se trabalha com dados secundários.

Aqui, a análise de dados numéricos não tem o objetivo de buscar evidências que comprovem hipóteses definidas antes do início dos estudos, quase que o contrário da apreciação quantitativa. As hipóteses de trabalho formam-se durante o processo de inspeção dos dados. A inexistência de hipóteses ou questões específicas, formuladas *a priori*, não implica ausência de um quadro teórico-metodológico que oriente a coleta e a análise do material.

Qualquer pesquisa acaba por ser, de uma forma ou de outra, o relato do jeito pelo qual uma pessoa interpreta fenômenos, lugares e indivíduos, desde que o faça de modo atento, observador e sistemático. Isso requer investir bastante em tempo e trabalho, porém não é nada de tão capcioso. Trata-se apenas de ter uma maneira diferente de olhar e ponderar sobre determinados segmentos da realidade, usando sua própria experiência e o conhecimento inerente a ela, os quais são muito pessoais. Observada sob tal aspecto, em pouco diferem a pesquisa qualitativa da quantitativa: também nesta última, a escolha do objeto, o modo como se *decide* coletar os dados, tratá-los e interpretá-los, passos que terão influência sobre as possibilidades conclusivas, são permeados pela experiência de vida de cada um.

O significado que as pessoas dão às coisas e à sua vida deve receber especial atenção do investigador, que, no estudo qualitativo, tem a intenção de captar a “perspectiva de cada participante”: sua maneira de ser ao dar as informações, de que modo ele percebe as questões abordadas e o que transmite sua linguagem corporal.

Em maior medida do que na pesquisa quantitativa, o método será escolhido em função do tipo de problema a ser estudado, sendo as próprias características do problema que o determina. O desenvolvimento do “estudo de caso”, método da pesquisa qualitativa que se presta bem à maioria dos eventos na área da saúde, tem três fases: a primeira, aberta ou explora-

tória; a segunda, mais sistemática; e a terceira, analítica e interpretativa, sistematizando os dados e elaborando o relatório.

Ao escrever o(s) relatório(s), lembre-se de que o relato do processo que permitiu a realização do produto final é parte inerente deste. O material no qual os argumentos baseiam-se não estava lá, em uma prateleira, embalado e pronto para serem descobertos e levados embora. Os dados da realidade são passíveis de conhecimento, objetivo e/ou subjetivo, a partir da decisão do pesquisador de *querer* se apropriar dos instrumentos para recolhê-los e analisá-los.

Este é mais um ponto de aproximação entre as “quanti” e “quali”, como coloquialmente se fala. Tudo aquilo que se usou para alcançar as conclusões da pesquisa deve estar claramente explícito no relatório final, seja ele sob a forma de tese, apresentação oral seja em painel, artigo etc. A possibilidade de reprodução, embora nem sempre factível, fica disponível, ao se relatar aos outros pesquisadores como a pesquisa foi elaborada. Particularmente na qualitativa, na qual a *construção do objeto* diz respeito também à escolha do método mais adequado para análise de um objeto de estudo.

Ressalta-se que o rigor científico da pesquisa qualitativa tem o mesmo peso daquele da pesquisa quantitativa. Uma grande diferença recai na impossibilidade de se extrapolar na primeira, uma vez que seu ponto de partida é a interpretação dedutiva de uma lei geral para aplicação em um caso concreto e particular, enquanto a quantitativa faz o caminho contrário, extraindo leis gerais de eventos isolados. Do ponto de vista logístico, não é viável o emprego da pesquisa qualitativa em grandes massas ou seu concurso em conglomerados de naturezas semelhantes, para se aplicar um teste do tipo da metanálise, o que em nada diminui seu valor e sua utilidade para a área biológica.

► A lógica, os raciocínios dedutivo e indutivo e os argumentos

Para alguns autores, a pesquisa seria uma sequência de atividades que levaria, a partir de dados empíricos, à construção de conceitos como hipótese/tese/antítese, utilizando-se o raciocínio dedutivo, ao ordenar as proposições de modo a elaborar provas.

Entre outras classificações, há aquela que divide a capacidade do raciocínio humano em dois grandes tipos: o dedutivo e o indutivo. A dedução é a operação mental que consiste em passar de uma ou mais proposições gerais para uma nova proposição particular, sendo essa sua consequência necessária. O raciocínio dedutivo não traz novidades, pois a conclusão acaba por expressar o que já está implícito nas premissas. Entretanto, ele as classifica, levando ao descarte de algumas e não ao de outras, possibilitando a sistematização.

Contrariamente à dedução, a indução consiste em inferir de casos particulares uma conclusão sob a forma de lei geral, teoria ou conceito. O raciocínio indutivo generaliza e, por isso, a conclusão excede, em conteúdo ou conhecimento, aquilo que já estava contido nas premissas. Desse modo, a partir da verdade das premissas, nunca temos *total certeza* da verdade da conclusão. A conclusão é mais ou menos plausível ou provável, em função da confiabilidade das premissas. Não há garantias de que o desconhecido seja similar ao conhecido, por mais casos que sejam observados.

As conclusões da indução são contingentes, não só porque generaliza, dizendo mais do que está contido nas premissas, como porque não é uma consequência lógica das proposições originais. Mas este é, justamente, seu maior atributo: sem o rigor e a lógica da dedução, ela nos auxilia a prever, a pensar sobre o que não se conhece. Ela nos remete ao campo da probabilidade, indo do conhecido ao desconhecido, trazendo algo de novo, ainda que não totalmente seguro, eivado de incertezas.

Aristóteles chamou a lógica (razão) de silogismo (ligação), uma vez que estudava as ligações formais dos juízos de pensamento. Para ele, a lógica era um instrumento para se pensar corretamente, fundamentada no silogismo, uma forma de análise, que, decompondo em partículas os argumentos e suas proposições, chegava à verdade, usando a linguagem cotidiana da época.

Em contraposição à lógica clássica de Aristóteles, a moderna é puramente simbólica, pois seu fundamento está na linguagem matemática. O método das tabelas de verdade categoriza as proposições em válidas e não válidas, o que não se deve confundir como verdadeiro ou falso. A validade sobressai do raciocínio, ao se observar se a *forma* das proposições obedece ou não às regras lógicas. O conceito de verdade diz respeito ao *conteúdo* da proposição, se ela expressa ou não a realidade.

Considerando-se que o raciocínio é uma operação mental que consiste em relacionar juízos entre si, de forma a se inferir uma conclusão, entra-se no campo dos argumentos.

É possível existir um argumento dedutivo válido oriundo de premissas e/ou conclusão falsas. Inversamente, podem-se ter argumentos inválidos advindos de proposições verdadeiras. Um argumento aceitável, quer do ponto de vista lógico, quer do ponto de vista material, é chamado de sólido. Esse argumento é aquele que, sendo válido, tem premissas verdadeiras e sua conclusão é uma proposição igualmente verdadeira.

Atualmente, a linguagem corrente nem sempre apresenta os argumentos dispostos em determinada ordem ou nem sempre os argumentos contêm todas as premissas explícitas – algumas estão subentendidas. A partir desses parâmetros e das regras deles decorrentes, é que a pesquisa qualitativa descarta ou não certos resultados e conclusões. Para tanto, há que se formalizar o argumento, reduzindo-o à forma canônica, de tal forma que possam ser analisados e, afinal, tomados ou não como verdades.

Felizmente, já existem programas de computador capazes de lidar com esta etapa da análise da pesquisa qualitativa, criando um ambiente digital no qual se pode gerenciar e explorar diferentes documentos, criar categorias, codificar textos, fazer cruzamentos, uniões, interseções de códigos já criados, armazenar ideias, lembretes e estabelecer padrões de análise para a construção de hipóteses, entre outros recursos.

► Pesquisa participativa | Lições de antropologia

Alguns pesquisadores, partindo de diferentes premissas, desenvolveram técnicas de pesquisa antropológica ou etnográfica. Uma das formas de se caracterizar um estudo como etnográfico é observar se quem o lê consegue interpretar o que ocorre no grupo estudado, como se dele fosse membro. De

certo modo, isso será uma medida de quanto o pesquisador conseguiu se colocar no lugar do outro.

A fundamentação teórica está na divisão da análise do comportamento humano em naturalista-ecológica (admitindo-se que o comportamento humano seja influenciado pelo contexto) e em qualitativo-fenomenológica, que analisa as ambiguidades, dentro de um corte temporoespacial traçado pelo pesquisador, o qual irá definir sua dimensão de trabalho. A construção do objeto diz respeito, entre outras coisas, à capacidade de se optar pela alternativa do método mais adequado para analisar um dado objeto de estudo.

O aprofundamento desta questão e as possibilidades de uso na área de saúde serão levantados em outra publicação. Só não poderia deixar de lembrar a existência desse tópico, superficialmente abordado aqui.

► Conclusão

A pesquisa quantitativa, por sua expressão numérica, admite ser conglomerada de acordo com seus outros atributos, desde que se assemelhem, para a elaboração de estudos de modelos matemáticos – não expostos neste capítulo –, revisões sistemáticas e estudos estatísticos utilizando a técnica da metanálise. Uma vez concluída a primeira versão da revisão sistemática, deve-se colocá-la no formato de publicação. O trabalho não termina aqui, pois a revisão publicada receberá comentários, críticas e sugestões que poderão aprimorá-la. Após a publicação, a revisão sistemática deve ser periodicamente atualizada, identificando e incorporando novos estudos publicados ou em andamento. Ela é dinâmica, não estática. Daí, sua existência depender, em grande parte, de clareza, disponibilidade e velocidade na transmissão das informações, atualmente possível com o uso da internet.

Deve-se, no mínimo, incluir a busca sistemática e anual nos registros dos grupos de revisão da Colaboração, no Registro Cochrane de Ensaios Clínicos, no Medline, no Lilacs e no Embase. Se essa frequência for inadequada, opta-se por intervalos menores ou maiores, desde que por justificados motivos. Mesmo que nenhum novo estudo seja identificado na atualização anual, ou nenhum aprimoramento tenha sido feito, esta informação deve ser apresentada, com a data da última busca de estudos. Os formulários originais de coleta de dados podem ser alterados em função de novos ensaios clínicos aleatórios encontrados, como nos casos de variáveis não consideradas nos estudos anteriores e, conseqüentemente, não presentes no formulário anterior.

Um dos erros mais comuns que se repetem nas conclusões de revisões sistemáticas é a confusão que se faz entre “não evidência de efeito” com “evidência de não efeito”. A “não evidência do efeito” significa que não foi incluído qualquer estudo na revisão sistemática. Já a “evidência de não efeito” quer dizer que se pode concluir que as intervenções são equivalentes, ou seja, descartar a possibilidade de benefício da intervenção em estudo.

Outro erro comum é o de extrapolar as conclusões além dos resultados encontrados e usar expressões como “mais pesquisas são necessárias”. O melhor é declarar exatamente *qual* pesquisa é necessária e *por quê*. Opiniões sobre como a revisão pode ser melhorada com dados adicionais ou novos recursos devem ser ressaltadas. Para uma reflexão final, citamos Mark Twain: “Há mentiras, mentiras malditas e estatísticas”.

► Bibliografia

- Akobeng AA. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90:845-848.
- Albagli S. Divulgação científica: informação científica para a cidadania? *Ci. Inf. Brasília*, set./dez. 1996; 25(3):396-404.
- Anvisa. Metodologia Epidemiológica. www.anvisa.gov.br/institucional/snvs/copr/cursos/met_epid.pdf. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Biblioteca Virtual em Saúde. <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Bizzo MLG. Difusão científica, comunicação e ética. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18(1): 307-314, jan-fev, 2002.
- Bunge M. 1978: La causalidad: el principio de causalidad en la ciencia moderna. Buenos Aires, Editorial Universitaria de Buenos Aires (4ª edición).
- Bunge M. 1978: La causalidad: el principio de causalidad en la ciencia moderna. Buenos Aires, Editorial Universitaria de Buenos Aires (4ª edición). Reeditado por Editorial Sudamericana (Buenos Aires), 1997.
- Carmo JS, Prado PST. Apresentação de trabalho em eventos científicos: comunicação oral e painéis. *Interação em Psicologia*, 9(1):131-142, 2005.
- Cochrane A. Colaboração Cochrane. <http://www.cochrane.org/>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Coimbra Jr CEA. Produção científica em saúde pública e as bases bibliográficas internacionais. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15(4): 883-888, out-dez, 1999.
- Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica. Resolução CFM n. 1931, de 17 de setembro de 2009. Brasília/2010.
- Constituição da República Federativa do Brasil. 6ª ed. São Paulo: Revista dos Tribunais. 2004. p. 122.
- Criado PR, Vasconcellos C, Sittart JA, Valente NY, Moura BP, Barbosa GL, Ichihara C. [Primary cutaneous malignant melanoma: retrospective study from 1963 to 1997 at Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo]. *Rev Assoc Med Bras*. 1999 Apr-Jun; 45(2):157-62. Portuguese.
- Declaration of Helsinki (1964). *British Medical Journal*, No 7070 Volume 313, 7 December 1996.
- Embase. <http://www.embase.com/>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Fischer D, Guimarães LBM. Percepção de risco e perigo: um estudo qualitativo. 2002. <http://www.producao.ufrgs.br/arquivos/arquivos/045.pdf>. Acessado em 23 de abril de 2011.
- Greenhalgh T. How to read a paper: Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* 1997;315:305-308.
- Greenhalgh T. How to read a paper: getting your bearings (deciding what the paper is about). *BMJ* 1997;315:243-246.
- Grilo EN. A outra face do cuidar – Um estudo qualitativo de quem cuida de familiares com grande dependência física. 2005. <http://repositorio.ipcb.pt/bitstream/10400.11/358/1/Tese.pdf>. Acessado em 23 de abril de 2011.
- Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic investigations: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol* 1996;49(2):235-243.
- John W. Little and Roy Parker. How to Read a Scientific Paper. <http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc568/papers.htm>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Laplantine F. Aprender Antropologia. Brasiliense: São Paulo, 2007.
- Little JW Parker, R. How to Read a Scientific Paper. 2010. <http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc568/papers.htm>. Acessado em 23/04/2011.
- Lopes AA. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(3): 285-8.
- Manso MEG. A Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e o principialismo bioético. <http://jus.uol.com.br/revista/texto/5781/a-resolucao-no-196-a-96-do-conselho-nacional-de-saude-e-o-principialismo-bioetico/print>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- McKibbin KA. Evidence-based practice. *Bull Med Libr Assoc*. 1998; 86:369-401.
- Ministério da Saúde. Direito Sanitário e Saúde Pública. Versão eletrônica da Coletânea de Leis e Julgados em Saúde. 2003.
- Miranda DB, Pereira MNF. O periódico como veículo de comunicação: uma revisão de literatura. *Ci. Inf. Brasília*, set./dez. 1996; 25(3):375-382.
- Mueller SPM. A comunicação científica e o movimento de acesso livre ao conhecimento. *Ci. Inf. Brasília*, maio/ago. 2006; 35(2):27-38.
- National Center for Biotechnology Information – Bookshelf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hstatcollect>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ* 1997; Sep 13;315:617-9.
- Neves JL. Pesquisa qualitativa – características, usos e possibilidades. *Cadernos de Pesquisa em Administração*. V1, N3, 1996. FEA-USP. <http://www.ead.fea.usp.br/cad-pesq/arquivos/c03-art06.pdf>. Acessado em 23 de abril de 2011.
- Oxman A, Cook DJ, Guyatt G for Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature: VI. How to use an overview. *Jama* 1994; 272(17):1367-1371.
- Oxman AD *et al.* Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(1):91-98.
- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1271-1278.
- Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS *et al.* Risk factors for chronic non-communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of São Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results. *Rev Saude Publica*. 1990 Aug;24(4):277-85. Portuguese.
- República Federativa do Brasil. Guia para Adaptação de Guias de Práticas Clínicas. ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpessp/bibliote/informe_eletronico/2011/iels.mar.11/Iels59/U_PT-MS-GM-625_290311.pdf. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <<http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>> Acessado a 22 de abril de 2011.
- Tenopir C, King DW. A importância dos periódicos para o trabalho científico. *Rev Bibliot de Brasília*, 2001; 25(1):15-26.
- Unifesp. Curso de revisão sistemática e metanálise. <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/conteudo/valida.php>. Acessado em 22 de abril de 2011.
- University of Arkansas. How do You Use a Scientific Paper. http://www.ualr.edu/kxaydin/Research/Introduction%20to%20Research/KA-scientific_paper.htm. Acessado em 22 de abril de 2011.
- Vasconcellos C, Domingues PP, Aoki V *et al.* Erythroderma: analysis of 247 cases. *Rev Saúde Pública*. 1995 Jun;29(3):177-82.
- Vasconcellos, C. Métodos de pesquisa em dermatologia. In: Belda Jr W, di Chiacchio N, Criado P (Org.). Tratado de Dermatologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010, 2:1505-1550.

17

Noções de Estatística e Epidemiologia Clínicas

Caroline Silva Pereira

- Introdução, 144
- Princípios de epidemiologia e epidemiologia aplicados à clínica, 144
- Estatística clínica, 153
- Conclusão, 159
- Bibliografia, 159

► Introdução

Para entendermos bem o capítulo, apresentamos vários questionamentos que cercam os profissionais de saúde diariamente: qual é a sobrevida do paciente? A doença tem cura, doutor? Quais são os fatores que desencadearam a morbidade? Qual é a estratégia diagnóstica de maior acurácia, considerando as limitações de acesso e custo? Qual é o procedimento terapêutico mais indicado para o controle da doença? Quais são as medidas preventivas para se evitar o aparecimento da doença ou de suas complicações? Como melhorar a efetividade dos procedimentos médicos?

A prática da medicina começa pelo reconhecimento dessas dúvidas acerca de qual procedimento é mais eficiente para atender o paciente. A clínica epidemiológica como um todo, incluindo o método epidemiológico, apresenta-se como instrumento a ser usado pelo clínico, a fim de responder a questões relevantes da prática médica.

Ao longo dos tempos, a experiência pessoal tem guiado o médico nas suas decisões, entretanto, com o aumento exponencial em volume e complexidade da literatura médica, fizeram-se necessários critérios de avaliação da evidência científica que orientassem o clínico a identificar estudos válidos e aplicáveis aos cuidados dos pacientes. Somente nas últimas duas décadas o método epidemiológico passou a ser entendido pelos clínicos como importante instrumento de compreensão de etiologia, fatores de risco ou histórico natural de doenças e de avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas e diagnósticas.

Diante de várias questões, a epidemiologia clínica reúne conceitos da medicina clínica e da epidemiologia tradicional, tendo por objetivo auxiliar o clínico na solução de questões diagnósticas, terapêuticas e prognósticas, que se apresentam no dia a dia da prática médica. Por fim, a epidemiologia clínica recusa a experiência acumulada pela clínica por considerá-la não científica e, até certo ponto, descarta também o conhecimento produzido pela epidemiologia. Dela, retém apenas os principais instrumentos e métodos de investigação.

Alguns autores a definem como síntese entre dois campos de conhecimento, de um lado o objeto e de outro, o método. Como produz e interpreta observações clínicas em medicina, é uma ciência relacionada com a contagem de eventos clínicos que utiliza o método epidemiológico para proceder a essa contagem e à sua análise.

Embora o estudo de condições, como as epidemias, que afetam as populações, seja realizado desde a Antiguidade, apenas no século 19 que a epidemiologia aparece como disciplina constituída. Se recorrermos a diferentes autores e a diferentes trabalhos considerados clássicos, como os de James Lind (pela-gre), Snow (cólera) e Budd (febre tifoide), notaremos que a epidemiologia caracteriza-se pelo estudo da saúde e da doença em grupos populacionais. Podemos observar também que a maioria das investigações relaciona a ocorrência de doenças às condições de vida das populações estudadas.

A análise da causa de doenças em uma coletividade humana, dividida em classes sociais e/ou grupos específicos de populações, exige da epidemiologia uma interação disciplinar, dependendo de outros ramos: ciências sociais (antropologia, sociologia e etnologia), ciências políticas, estatística, economia, demografia, ecologia e história. Portanto, é, por meio, da epidemiologia que a medicina pronuncia seu lado social, ficando sujeita a, como campo teórico e prático, ser invadida

por diferentes concepções e apresentar diversos projetos de compreensão e intervenção nas dimensões sociais de saúde e doença. A epidemiologia merece, pois, um lugar de destaque ao lado de outras ciências básicas. Neste capítulo, abordaremos os principais tópicos da epidemiologia clínica e a estatística aplicada à clínica, além de frequência, diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção.

► Princípios de epidemiologia e epidemiologia aplicados à clínica

A epidemiologia é a ciência que estuda a distribuição das doenças e suas causas em populações humanas, de modo mais abrangente, analisando o processo saúde-doença em coletividades, a distribuição e os fatores determinantes das enfermidades, eventos associados à saúde em grupos e todos os fenômenos relacionados com o assunto. Ela pesquisa a ocorrência de doenças em massa, ou seja, em sociedades, coletividades, classes sociais e grupos específicos, diferenciando-se da epidemiologia clínica, a qual tem por objetivo o estudo desse mesmo processo, mas com abordagem clínica individual.

A epidemiologia clínica é o estudo de como as questões clínicas (diagnóstico, prognóstico e tratamento) são respondidas por pesquisas científicas baseadas em evidências, envolvendo populações, grupos de pacientes e indivíduos.

Se quisermos delimitar conceitualmente a epidemiologia, encontramos várias definições na literatura. Uma delas, bem ampla e que nos dá uma boa ideia de sua abrangência e sua aplicação em saúde pública, é a seguinte: epidemiologia é o estudo da frequência, da distribuição e dos determinantes dos estados ou eventos relacionados com a saúde em específicas populações e a aplicação dessas pesquisas no controle dos problemas de saúde.

Como disciplina básica da saúde pública e da saúde coletiva, e por fazer parte da vigilância em saúde e epidemiológica, a epidemiologia tem seus fundamentos no método científico e preocupa-se com novas estratégias, propondo medidas específicas para ações de prevenção, controle ou erradicação de doenças, e, principalmente, para a promoção da saúde na comunidade. No entanto, para isso, deve-se adequar às realidades locais e conhecer bem suas necessidades, constituindo, assim, um instrumento para políticas no setor da saúde.

A aplicação das ações ao planejamento de serviços de saúde tem sido o maior uso da epidemiologia. Em função dela, tem-se desenvolvido legislação e estratégia da vigilância epidemiológica e organização dos sistemas de informação em saúde no âmbito governamental. No Brasil, o sistema de vigilância epidemiológica foi instituído pela Lei nº 6.259, de 1975, que articula o Ministério da Saúde a setores específicos das Secretarias Estaduais de Saúde, organizando o Sistema Nacional de Informações de Saúde, o qual constitui, hoje, o Datasus. A epidemiologia tem por objetivo a melhoria das condições de saúde da população humana, o que demonstra o vínculo da pesquisa epidemiológica com o aprimoramento da assistência integral à saúde.

■ Diagnósticos e testes diagnósticos

Geralmente, os médicos chegam a um diagnóstico após diversos testes. Com isso, passam grande parte de seu tempo

diagnosticando queixas ou anormalidades em seus pacientes. Um “teste diagnóstico” costuma ser concebido como um exame realizado em laboratório, mas os princípios também se aplicam à informação clínica obtida de anamnese e exames físicos ou de imagem. Esses exames podem ser aplicados também em um conjunto de achados servindo como teste diagnóstico.

Quando um profissional de saúde deseja realizar um diagnóstico e precisa apresentar seu resultado considerando expressões do tipo “normal ou anormal”, “positivo ou negativo”, “reator ou não reator”, “imune ou não imune”, deve se conscientizar que existirão as mais variadas maneiras de expressar esse diagnóstico. No entanto, deve levar em conta que seu objetivo principal terá que ser a precisão dessas expressões, ou seja, o nível de acerto deve ser o mais elevado, registrando positivo quando positivo e negativo quando negativo. Portanto, um diagnóstico do tipo “positivo-negativo”, quanto à classificação dos indivíduos, dificulta resultados, por não apresentar precisão.

Sabemos que há várias maneiras de diagnosticar as mais diversas doenças, porém devemos considerar as limitações para tal. Alguns meios de diagnósticos mais sofisticados não são acessíveis a todos os locais e profissionais, portanto o objetivo maior será avaliar um meio que realmente contemple resultados satisfatórios. Porém estes métodos correm o perigo de ser menos eficazes que os testes de referência, tais como um diagnóstico apoiado em biopsia ou citologia.

Confiabilidade e acurácia do resultado de um teste diagnóstico

Testes diagnósticos integram a rotina médica, entretanto, sua interpretação está condicionada à confiabilidade dos resultados. Um teste é confiável quando seus resultados são reproduzidos, após a repetição dele por uma ou mais vezes, em diferentes momentos e lugares. Em outras palavras, a medida realizada é reproduzível em diferentes situações, ou seja, com diferentes observadores, ou com o mesmo observador em ocasiões diferentes, separados por um curto espaço de tempo.

A confiabilidade deve ser diferenciada da acurácia do teste. A acurácia é a proporção de acertos, ou seja, o total de verdadeiro-positivos e verdadeiro-negativos em relação a todos os indivíduos testados ou à amostra estudada. Por isso, poucos falsos-positivos e falsos-negativos têm alta acurácia. Uma elevada acurácia do teste é importante quando a doença é grave, mas curável, e há possibilidade de consequências graves na identificação de falso-positivos e falso-negativos.

Uma forma simples de ver as relações entre os resultados de um teste e o diagnóstico verdadeiro é mostrada na Tabela 17.1. O teste é positivo ou negativo e a doença está presente ou ausente. Existem, então, quatro tipos possíveis de resultados, dois dos quais estão corretos (verdadeiros) e dois, incorretos (falsos). O teste apresenta o resultado correto quando for positivo na presença da doença (verdadeiro-positivo) ou negativo na ausência da doença (verdadeiro-negativo). Por outro lado, estará incorreto se for positivo quando a doença estiver ausente (falso-positivo) ou negativo quando a doença estiver presente (falso-negativo).

Considera-se a acurácia de um teste em relação a alguma forma de saber se a doença está mesmo presente ou não, uma indicação frequentemente referida como padrão ouro (critério padrão ou padrão de referência). Uma vez que é quase sempre mais caro e/ou perigoso utilizar testes diagnósticos mais acurados, médicos e pacientes preferem os mais simples ao

Tabela 17.1			
Relação entre o resultado de um teste diagnóstico e a ocorrência da doença.			
Teste	Doença presente	Doença ausente	Total
Positivo	a (VP)	b (FP)	a + b
Negativo	c (FN)	d (VN)	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Existem duas possibilidades de o resultado do teste estar correto (VP: verdadeiro-positivo e VN: verdadeiro-negativo) e duas possibilidades de o resultado estar incorreto (FP: falso-positivo e FN: falso-negativo).

rigoroso padrão ouro, pelo menos inicialmente. Os testes mais simples são usados como substitutos para os mais elaborados, porém mais acurados para identificar a presença da doença, com o conhecimento de que há um certo risco de erro de classificação, desde que esses riscos sejam conhecidos e baixos. O risco justifica-se pela segurança e pela conveniência dos testes mais simples. O cálculo da acurácia de um teste diagnóstico é mostrado na Tabela 17.2.

Sensibilidade e especificidade

Sensibilidade é a capacidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiros-positivos (indivíduos verdadeiramente doentes), ou seja, apresenta a proporção de pessoas que têm resultado positivo. Quando um teste é sensível, raramente deixará de encontrar pessoas com a doença.

Especificidade é a capacidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiros-negativos (indivíduos verdadeiramente sadios), ou seja, é a proporção de indivíduos sem a doença que têm teste negativo. Quando um teste é específico, raramente mostra pessoas saudáveis como doentes.

Ao escolher um método, os médicos precisam levar em consideração a sensibilidade e a especificidade de um teste diagnóstico. Um teste sensível, isto é, geralmente positivo na presença da doença, precisa ser escolhido quando as consequências de se deixar passar uma doença são consideráveis. Também são úteis nos estágios iniciais de um processo diagnóstico, quando se consideram diversas possibilidades, servindo para descartar doenças com resultado negativo em um teste altamente sensível. Portanto, utilizamos um teste sensível quando a doença é grave e não pode passar despercebida, a doença é tratável e os resultados errados, ou seja, falsos, não determinam nenhum trauma psicológico, econômico ou social para o indivíduo.

Em resumo, um teste altamente sensível é muito útil para o médico quando o resultado é negativo, pois aumenta a chance

Tabela 17.2			
Cálculos dos testes diagnósticos utilizando os dados da Tabela 17.1.			
Sensibilidade (S)	=	$a / (a + c)$	= $VP / (VP + FN)$
Especificidade (E)	=	$d / (b + d)$	= $VN / (VN + FP)$
Valor preditivo (+)	=	$a / (a + b)$	= $VP / (VP + FP)$
Valor preditivo (-)	=	$d / (c + d)$	= $VN / (VN + FN)$
Acurácia	=	$(a + d) / N$	= $(VP + VN) / N$
Razão de verossimilhança (+)	=	$a / (a + c) // b / (b + d)$	= $S / (1 - E)$
Razão de verossimilhança (-)	=	$c / (a + c) // d / (b + d)$	= $(1 - S) / E$
Prevalência	=	$(a + c) / (a + b + c + d)$	

de não existir doença, visto que um teste sensível apresenta poucos resultados falsos-negativos.

Os testes específicos são úteis para confirmar um diagnóstico sugerido por outros dados, pois um teste altamente específico não costuma ser positivo na ausência da doença, apresentando poucos resultados falsos-positivos. Utilizamos um teste altamente específico quando os resultados falso-positivos causam danos ao paciente, seja psicológico, econômico ou físico, e quando a doença é difícil de tratar ou incurável. Assim, saber que não se tem a doença apresenta importância sanitária e emocional para o indivíduo.

Portanto, um teste altamente específico é bastante útil para resultados de teste positivos.

A Tabela 17.2, expansão da Tabela 17.1, apresenta os cálculos e algumas características e definições úteis para os testes diagnósticos, incluindo a sensibilidade e a especificidade.

Valores preditivos positivo e negativo

A probabilidade da doença, dados os resultados de um teste, é chamada de *valor preditivo* do teste. Os valores preditivos respondem à pergunta: “Se o resultado do teste do meu paciente for positivo, ou negativo, qual a probabilidade dele ter, ou não ter, a doença?”. Às vezes, o valor preditivo é denominado *probabilidade posterior*, pós-teste, isto é, a probabilidade de ter a doença após o resultado de o teste ser conhecido.

O valor preditivo de um teste não é uma propriedade do teste por si só. Ele é determinado pela sensibilidade e especificidade do teste e pela prevalência da doença na população estudada, tendo a prevalência seu significado habitual, isto é, a proporção de indivíduos de uma população em determinado momento no tempo em que apresenta a doença. A prevalência também é chamada de *probabilidade anterior*, pré-teste, isto é, a probabilidade da doença antes do resultado do teste ser conhecido.

Valor preditivo positivo é a proporção de indivíduos verdadeiramente positivos em relação aos diagnósticos positivos apresentados pelo teste, ou seja, é a probabilidade da doença em um paciente com um resultado positivo do teste. Valor preditivo negativo é a proporção de indivíduos verdadeiramente negativos em relação aos diagnósticos negativos apresentados pelo teste, ou seja, é a probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste for negativo. Na Tabela 17.2, apresentam-se os cálculos dos valores preditivos.

Os valores preditivos de um teste são variáveis, pois dependem da prevalência da doença na população, ao contrário da sensibilidade e da especificidade, não afetadas. Se estudarmos uma doença cuja prevalência é baixa, mesmo com um teste muito específico, obteremos muitos resultados falso-positivos, devido ao elevado número de indivíduos sadios na coletividade. Se a prevalência foi alta, podemos esperar um maior número de resultados falso-negativos, na aplicação de teste com boa sensibilidade. Portanto, quanto menor for a prevalência da doença, menor será o valor preditivo do resultado positivo e maior o valor preditivo do resultado negativo, e ao contrário, no caso da prevalência ser alta.

Razões de verossimilhança

Obtém-se a razão de verossimilhança para um teste diagnóstico dividindo-se a probabilidade do resultado em pessoas com a doença pela probabilidade dele em pessoas sem a doença. Deste modo, determina-se quantas vezes mais, ou menos, encontra-se um resultado em pessoas doentes, em comparação com as não doentes.

Uma razão de verossimilhança positiva de um teste é a razão entre a proporção de pessoas doentes com um resultado positivo (sensibilidade) e a proporção de pessoas não doentes com um resultado positivo (1 – especificidade). Já uma razão de verossimilhança negativa de um teste é calculada quando o resultado do teste é negativo. Neste caso, é a proporção de pessoas doentes com um resultado negativo (1 – sensibilidade) dividida pela proporção de pessoas sem a doença com um resultado negativo (especificidade) (Tabela 17.2). As razões de verossimilhança positiva e negativa discriminam entre indivíduos doentes e não doentes.

As razões de verossimilhança são uma forma alternativa de descrever o desempenho de um teste diagnóstico. Elas resumem o mesmo tipo de informação que a sensibilidade e a especificidade, podendo ser usadas para calcular a probabilidade de ter ou não a doença após um teste positivo ou negativo (valor preditivo positivo ou negativo). Uma vantagem das razões de verossimilhança é que podem ser utilizadas em múltiplos níveis dos resultados de um teste.

■ Frequência

É um termo importante na epidemiologia e merece ser destacado. Uma das principais questões é a busca dos fatores e da causa que influenciam eventos relacionados com o processo saúde-doença. Assim, a epidemiologia descreve a frequência e a distribuição desses eventos e compara sua ocorrência em diferentes grupos populacionais com distintas características demográficas, genéticas, imunológicas, comportamentais, de exposição ao ambiente e outros fatores, chamados fatores de risco. Portanto, convém conhecer o padrão de ocorrência dos eventos, não só a quantidade desses, mas também as taxas ou riscos de doença na população ou no indivíduo. As taxas constituem ponto de fundamental importância para o epidemiologista, pois permitem comparações entre diferentes populações. O padrão de ocorrência dos eventos relacionados com o processo saúde-doença diz respeito à distribuição deles conforme tempo (tendência em um período, variação sazonal etc.), lugar (distribuição geográfica, distribuição urbano-rural etc.) e pessoa (gênero, idade, profissão, etnia etc.).

Em geral, as medidas clinicamente relevantes da frequência de eventos são frações em que o numerador é o número de pacientes que sofrem o desfecho (casos) e o denominador é o número de pessoas em quem o desfecho poderia ter ocorrido (população). As duas medidas básicas de frequência são a prevalência e a incidência.

Prevalência e incidência

É comum os médicos referirem-se à ocorrência de uma doença ou ao resultado de um evento por meio de números, em vez de palavras. Desse modo, fazem uma declaração em termos de probabilidade e fornecem uma dimensão da medida racional e compreensível para interpretar os eventos estudados. Por isso, para definir a frequência em número, aconselha-se utilizar suas variáveis ou medidas, as quais, em pesquisa clínica e epidemiológica, são a prevalência e a incidência.

De acordo com a OMS, indicadores de saúde são variáveis que avaliam as mudanças na área da saúde. São, portanto, suscetíveis de mensuração direta, refletindo o estado de saúde das pessoas em uma comunidade. Os indicadores expressam, ainda, a incidência e a prevalência, com significados distintos, de ocorrência de casos novos e identificação da totalidade de casos em certo momento, respectivamente. Os dados de even-

tos com os quais se compõem os indicadores de incidência e prevalência são obtidos em inquéritos específicos compondo os registros dos bancos de dados de pesquisas ou sistemas de vigilância epidemiológica, tal como recomendam as autoridades de saúde pública de cada país ou região.

A prevalência relata a frequência de uma doença ou um evento estudado em um determinado momento, em uma proporção nunca inferior a 0 ou maior que 1 em decimal (0 a 100%). Em geral, expressa casos por 100 ou 1.000, dependendo da frequência da doença ou do evento de interesse. O objetivo dos estudos de prevalência é encontrar todos os indivíduos com o evento de interesse (uma doença ou um marcador sorológico etc.) e determinar sua proporção em relação ao número total de indivíduos na população (seu cálculo é mostrado na Tabela 17.2). Aqueles estudados quanto ao interesse são designados para o numerador e o número total de indivíduos na população, para o denominador. O maior desafio desses estudos é identificar corretamente todos os indivíduos que apresentam o evento estudado e determinar a população total do estudo, a qual muda de acordo com os tipos de casos investigados e pode envolver pacientes hospitalizados, amostras dos bancos de sangue, indivíduos em instituições etc. Em muitos casos, não se consegue avaliar toda a população e se utiliza uma estimativa por meio de amostragem aleatória. É necessário expressar os resultados em termos que definam as características da população, como idade, raça, gênero, área geográfica, e em métodos de diagnósticos, com suas características operacionais, como sensibilidade e especificidade, utilizados para identificar os casos.

A prevalência de uma doença é afetada por vários fatores, dentre eles: duração da doença, mortalidade, sobrevivência dos pacientes, aumento de novos casos e migração. Com os avanços tecnológicos e terapias para reabilitação das doenças, os pacientes permanecem mais tempo vivos, elevando a taxa de prevalência da doença.

Assim, a prevalência depende da incidência e da duração da doença, fatores que não estão relacionados com a causa. Por isso, os estudos sobre o assunto não evidenciam a causalidade, mas são úteis para avaliar a necessidade de cuidados e recursos de saúde. Essas pesquisas são chamadas de estudos transversais ou, simplesmente, estudos de prevalência.

A incidência de uma doença é o número de casos que a doença surge em uma população suscetível, durante um período de tempo. Esses casos são chamados de casos novos ou incidentes. Em comparação com a prevalência, determina-se a incidência pela identificação de uma população livre da doença ou evento, a ser acompanhada com testes específicos para quantificar os indivíduos que adquirem a doença. Esse método é o único para estudos de coorte e não apenas permite determinar o volume final de novos casos durante o acompanhamento, como também estabelecer relações de causa-efeito entre certas variáveis ou características da população e o surgimento de doenças específicas.

Portanto, a incidência concentra-se no número de casos novos e este não inclui os existentes no início do período. Assim, se a população do estudo permanecer constante durante todo o período de observação, será o denominador e o somatório de todos os casos novos ao final do período será o numerador.

Deste modo, as medidas de incidência e prevalência estão intimamente relacionadas, porém com finalidades diferentes, que, juntas, são úteis à tomada de decisões sobre intervenções em saúde. A incidência pode prever o risco de um indivíduo sofrer de uma doença no futuro, pois determina o número de

casos novos por períodos e transmite uma ideia de quantas vezes a doença irá aparecer ao longo do tempo. A prevalência, no entanto, estima o risco que um indivíduo escolhido nessa população tem a doença no momento, sendo útil na prática clínica diária, fornecendo a probabilidade pré-teste de o paciente ter a doença ou não.

População e amostragem

População é um grupo de indivíduos em um determinado contexto, habitantes de uma comunidade ou com uma característica em comum (maiores de 18 anos, crianças de 0 a 5 anos etc.). Ao estudarmos uma população, muitas vezes não é possível obter dados na sua totalidade, por isso, recorremos a amostras para que o número de pessoas seja de tamanho manejável. Isso leva a uma questão: “A amostra representa de forma adequada a população de origem?”.

Em geral, existem duas maneiras básicas de se obter uma amostra, aleatória e não aleatória, com consequências diferentes. Em uma amostra aleatória simples, cada indivíduo na população tem probabilidade igual de ser selecionado, se a amostra diferir da população de origem – isso se deve ao acaso e não ao erro sistemático. As amostras não aleatórias são comuns em pesquisas clínicas por motivos práticos, embora não necessariamente representem a população de origem.

A amostra pode ser obtida por conveniência, como, por exemplo, pacientes expostos ao sol, ou de maneira aleatória (p. ex., pacientes com câncer de pele de um bairro, detectados em inquérito de morbidade, precedido por um processo de amostragem aleatória). A amostragem aleatória, por ser composta ao acaso e não depender de critérios do investigador, é a forma representativa da população. Se uma amostra aleatória de 10% da população adulta do bairro for examinada e forem encontrados 20% de pacientes com melanoma, é possível ter razoável segurança em afirmar que, aproximadamente, 20% dos adultos do bairro são portadores de melanoma. A escolha aleatória tira do investigador o poder de definir, de antemão, quem fará parte da amostra, evitando, assim, o viés de seleção. Se a amostra for de conveniência, não se pode determinar quais foram os reais critérios de seleção, o que a torna suspeita de viés. Finalmente, a precisão estatística aumenta com o poder estatístico do estudo, que, por sua vez, depende do tamanho da amostra.

Distribuição da doença por tempo, lugar e pessoa

A epidemiologia é descrita como o estudo dos determinantes da distribuição de doença na população, sendo tempo, lugar e pessoa os principais. A distribuição de acordo com esses fatores pode fornecer indícios da causa e do controle da doença, assim como da necessidade de serviços de saúde.

Definindo o determinante *tempo*, temos a epidemia como uma concentração de novos casos no tempo. Utiliza-se o termo pandemia quando uma doença está disseminada mundialmente, como uma epidemia global, e o crescimento pode ser mais lento, como a infecção pelo HIV/AIDS. A existência de uma epidemia é reconhecida por uma curva epidêmica que mostra o crescimento ou a queda de casos de uma doença com o passar do tempo em uma população. Assim, o conhecimento das epidemias locais ajuda o médico a estabelecer a prevenção correta e o diagnóstico.

Para o determinante *lugar*, a distribuição geográfica dos casos indica onde uma doença é importante ou não e fornece indícios para sua causa. Já o determinante *pessoa* indica que a

doença afeta certos tipos de indivíduos ao mesmo tempo e no mesmo lugar, se comparados com não afetados, fornecendo dados sobre causas e orientando como devem ser direcionadas as estratégias de controle. Na pandemia da AIDS, a identificação dos tipos de pessoas mais afetadas propiciou medidas para prevenir a disseminação da doença, como orientação sobre sexo seguro, não compartilhamento de seringas etc.

■ Prognóstico

As questões sobre prognóstico têm feito parte da prática clínica diária, pois, quando as pessoas adoecem, elas têm muitos questionamentos sobre como a doença irá afetá-las, como: “A doença é perigosa?”, “Vou morrer?”, “Sentirei dor?”, “Por quanto tempo vou continuar com minhas atividades?”.

A maioria dos pacientes e familiares quer saber o que esperar da enfermidade. Mesmo em situações em que pouco pode ser feito em relação à doença, questiona-se quanto tempo de vida ainda tem o paciente e podem surgir dúvidas sobre a decisão médica. O prognóstico é uma predição sobre o curso da doença após seu início, sendo que médicos e pacientes têm curiosidade acerca do curso geral da doença, como na infecção pelo HIV cujos portadores sobrevivem de meses a décadas. Daí, conclui-se que os pacientes queiram saber seu real estado. Essas questões giram em torno de três componentes principais relacionados com o desfecho: um qualitativo, ligado ao tipo de desfecho; um quantitativo atrelado à probabilidade de ocorrência; e outro, relativo à duração de tempo.

Os desfechos prognósticos devem ser avaliados de maneira que todos os pacientes tenham o devido acompanhamento. O bom prognóstico é constatado quando, após um tempo suficientemente longo, não há evento adverso nos pacientes avaliados. No entanto, o estudo pode ser invalidado quando se interrompe o acompanhamento dos pacientes antes de o evento adverso se manifestar. Avaliar por um longo tempo tem como problema central a perda de pacientes iniciais. O motivo da perda talvez não se relacione com o desfecho (p. ex., mudança de cidade ou de país), mas pode estar relacio-

nado diretamente ao evento adverso, como no caso de morte ou agravamento da doença, o que prejudica a conclusão do estudo prognóstico.

Diferenças entre fatores de risco e prognósticos

Os estudos prognósticos são semelhantes aos estudos de coorte sobre risco. Neles, dividem-se os pacientes conforme uma característica (uma determinada doença, por exemplo), e os grupos são acompanhados por um período de tempo, com desfechos devidamente avaliados. As condições clínicas associadas a um desfecho são identificadas e denominadas *fatores prognósticos*. Eles assemelham-se aos fatores de risco, exceto por representarem uma parte diferente do espectro da doença, aquela que vai da doença aos seus desfechos, conforme ilustrado na Figura 17.1.

As diferenças entre fatores de risco e fatores prognósticos são determinadas a seguir: em geral, os estudos sobre fatores de risco tratam de pessoas saudáveis, enquanto aqueles voltados a fatores prognósticos identificam os desfechos em pessoas doentes. Quando se trata de risco, o evento é o início da doença, quando se trata de prognóstico, uma série de consequências da doença é considerada, incluindo morte, complicações, deficiência funcional e sofrimento. Os fatores de risco costumam envolver eventos de baixa probabilidade, enquanto os de prognóstico descrevem os relativamente frequentes.

Curso clínico e histórico natural da doença

O conceito de histórico natural da doença é descrito por vários autores. Define-se como todas as interrelações do agente, do hospedeiro e do meio ambiente que afetam o processo global e seu desenvolvimento, desde as primeiras forças que criam o estímulo patológico no meio ambiente ou em qualquer outro lugar (pré-patogênese), passando pela resposta do homem ao estímulo, até as alterações que levam a defeito, invalidez, recuperação ou morte (patogênese).

Pode-se descrever o prognóstico como um curso clínico ou histórico natural da doença. O termo *curso clínico* descreve a evolução de uma doença que está sob acompanhamento

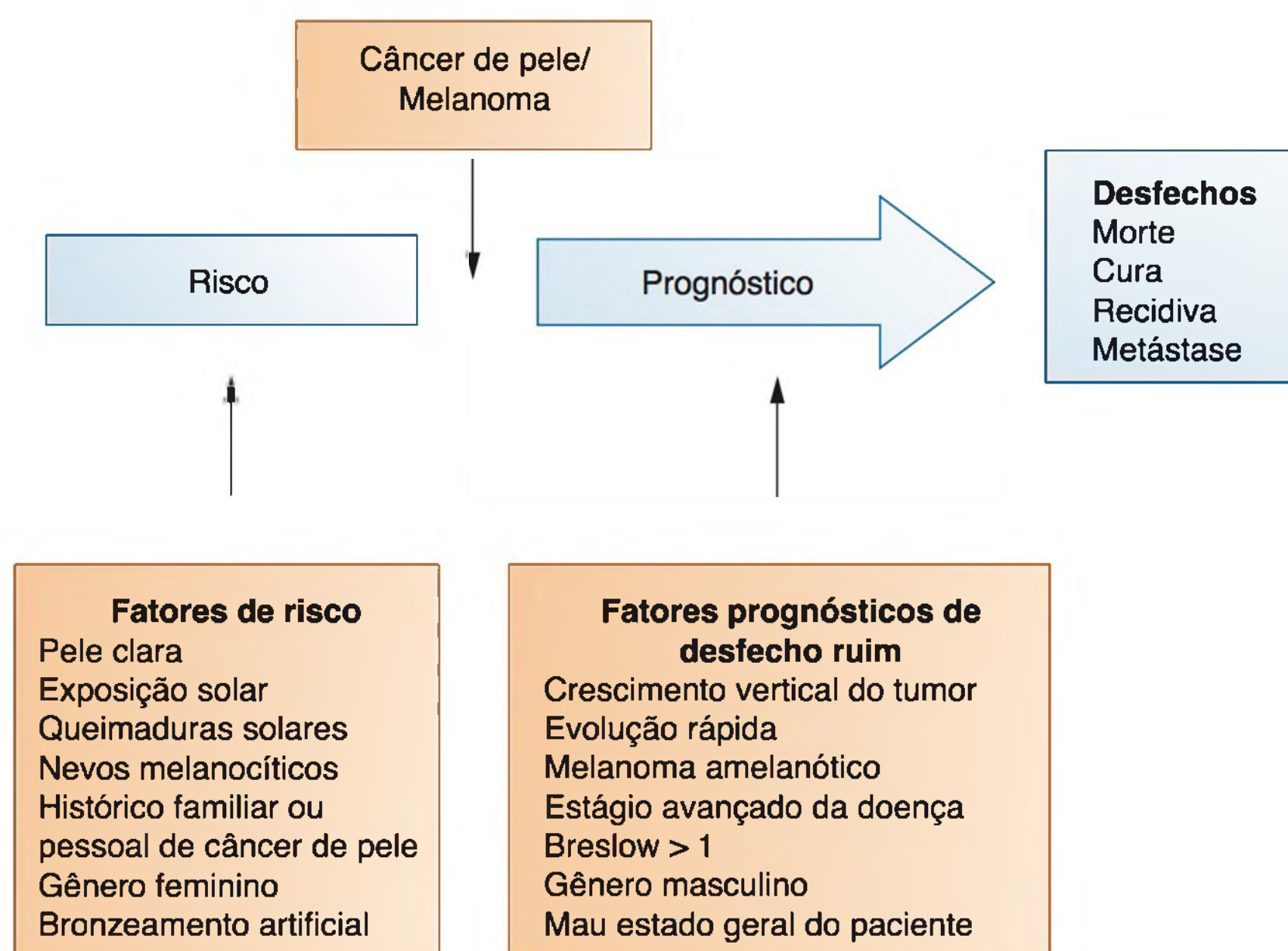


Figura 17.1 Fatores de risco e prognósticos para câncer de pele/melanoma.

médico e já foi tratada de diversas maneiras. Habitualmente, os pacientes recebem cuidado médico em algum ponto no curso da doença, quando estão sintomáticos.

O prognóstico da doença sem intervenção médica chama-se histórico natural da doença, o qual relata como os pacientes irão evoluir se nada for feito. Em muitas condições médicas, mesmo em lugares com sistema de atenção à saúde avançadas, os pacientes não são tratados, pois são assintomáticos ou consideram desconfortos situações comuns.

■ Tratamento

Tratamento é qualquer intervenção que abranja procedimento cirúrgico, prescrição de medicamentos ou aconselhamento, cuja intenção seja melhorar o curso da doença, uma vez estabelecida. Esse tópico descreve as evidências utilizadas para decidir se um tratamento é realmente efetivo. Para isso, contamos com as hipóteses, com o propósito de serem testadas empiricamente. Algumas hipóteses terapêuticas são sugeridas pelos mecanismos da doença no nível molecular, outras sobre os tratamentos vêm de observações clínicas perspicazes, compartilhadas entre os médicos. Algumas fontes para tratamentos eficazes envolvem crenças acerca de medicamentos à base de ervas, as quais perpassam séculos de experiência; outras vêm de tentativas e erros. Portanto, quase sempre é necessário testar as hipóteses terapêuticas por meio de pesquisas clínicas, em que sejam coletados dados sobre a evolução clínica de pacientes tratados e não tratados.

As recomendações em terapêutica clínica devem ser pautadas em evidências sólidas da literatura, não em opiniões pessoais baseadas apenas em experiências isoladas. Deve-se avaliar a literatura no que se refere à terapêutica clínica de forma crítica e objetiva, utilizando critérios metodológicos para se analisar a validade de resultados e conclusões obtidas.

Quando se fala em tratamento, a melhor evidência, ou aquela mais confiável, é a que se origina de estudos controlados com alocação aleatória (*randomized controlled trials* – RCT). Neles, compara-se o novo tratamento (experimento) com a terapêutica considerada padrão ouro para o manejo da doença ou com o placebo, se não existir este tratamento.

A alocação aleatória, ou “randomização”, garante que os dois grupos comparados sejam semelhantes quanto aos dados demográficos (gênero, idade, cor), gravidade da enfermidade e frequência de outras comorbidades. Evita-se, assim, o viés de seleção, no qual pacientes mais graves recaem em determinado grupo de tratamento. Afastando-se este viés, se houver diferença entre os grupos, no que se refere aos resultados, poderemos inferir que ela foi fruto dos tratamentos e não das condições prévias dos pacientes. Ainda, ao se analisar qualquer estudo que sugira a introdução de novo medicamento ou operação, deve-se avaliar se o número de pacientes incluídos é suficiente para demonstrar a diferença que se quis provar entre os tratamentos.

Outro problema frequentemente detectado nos estudos é a maneira de coletar os dados. Teoricamente, quem coleta os dados não deve saber o grupo a que o paciente pertence (e o próprio paciente também deve desconhecer essa condição), o que transforma o estudo em “duplo-cego”. Se o próprio médico sabe qual tratamento o paciente está recebendo, é possível que ocorram vieses no momento da aferição dos dados. E o desfecho clínico é o reconhecimento de doença, cura, morte ou limitação. Em resumo, as melhores evidências científicas sobre determinado tratamento de uma doença são aquelas

extraídas de estudos controlados, duplos-cegos, de alocação aleatória, com análise por intenção de tratamento, com poder estatístico suficiente, com desfechos válidos e adequadamente mensurados.

Estudos sobre os efeitos de um tratamento

A introdução de novo tratamento acarreta impacto, que pode ser de leve a significativo, para o paciente e, às vezes, para os familiares. Portanto, deve-se quantificar esse impacto por meio de estudos e suas medidas de associação.

Não se deve esquecer que, ao final do processo de busca pela melhor evidência sobre o tipo de tratamento a ser ministrado, ou ao apresentar novo conhecimento na prática clínica, convém o médico individualizar a terapêutica. Ele deve avaliar se a evidência obtida se aplica àquele determinado paciente e se algumas adaptações serão feitas, evitando-se, assim, impactos de grandes proporções.

Estudos observacionais e experimentais (intervenção clínica)

Para estabelecer os efeitos das intervenções, dois métodos costumam ser utilizados: estudos observacionais e experimentais. Nos observacionais, não existe manipulação do fator de estudo. Os pesquisadores simplesmente observam o que ocorre com os pacientes, que, por diversas razões, são expostos ou não a uma intervenção, podendo ser subdivididos em descritivos e analíticos. Os estudos observacionais são: estudos ecológicos, relato e série de casos, estudos transversais, estudos de coorte e estudos de caso-controle.

Nos estudos experimentais, as diversas etapas da pesquisa ficam sob um controle maior do investigador, isto é, a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das intervenções, o manejo durante o seguimento e a aferição dos desfechos são especificados pelo investigador, com o propósito de fazer comparações não enviesadas. Em geral, esses estudos são referidos como ensaios clínicos.

Por diversas razões, inclusive éticas, este controle é mais difícil em pesquisas nas quais pessoas se constituem nas unidades de estudo, se comparadas às experimentais, com animais, ou aquelas com tecidos, células ou moléculas. Na pesquisa em seres humanos, a randomização é usada para garantir que os indivíduos tenham chances iguais de serem alocados em diversos grupos, ou para serem expostos a um determinado fator. Por questões éticas, tais fatores não devem causar malefícios para os participantes. Os estudos experimentais em humanos são subdivididos em experimentos laboratoriais, ensaios clínicos randomizados e intervenção comunitária.

A maioria dos estudos epidemiológicos é observacional (não experimental), referindo-se à pesquisa de situações que ocorrem naturalmente, a exemplo das frequências de nascimentos e óbitos. Já os estudos de intervenção (experimental ou ensaio clínico randomizado) costumam ser associados à epidemiologia clínica, destinados à avaliação da eficácia de medicamentos, vacinas, exames e procedimentos médico-terapêuticos.

No estudo experimental, os participantes são colocados “aleatoriamente” para formar os grupos de estudo e de controle, objetivando formar grupos com características semelhantes. Por fim, procede-se à intervenção em apenas um dos grupos (o de estudo). O outro (controle) serve para comparação dos resultados, procurando verificar a incidência de casos, nos grupos de expostos e não expostos aos fatores de risco analisados. Temos como vantagens desse estudo a alta

credibilidade nas evidências científicas, a facilidade de grupo controle, a determinação da cronologia dos eventos e a interpretação dos resultados é simples. Como desvantagens, temos, devido às questões éticas, muitas situações que não podem ser estudadas por este método, eventuais perdas e recusas de pessoas pesquisadas, necessidade de manter uma estrutura administrativa e técnica bem preparada e custo elevado.

Eficácia × efetividade

A eficácia refere-se ao benefício conferido pela intervenção terapêutica quando esta é usada em condições ideais, ou seja, em pacientes corretamente diagnosticados, com oferta assegurada do medicamento e com o doente cumprindo rigorosamente a recomendação médica. Quando se estuda a eficácia, todos os esforços devem ser envidados no sentido de impedir que pacientes não aderentes entrem no estudo. Para isso, são estabelecidos critérios de inclusão, como impedir que alcoólicos, pacientes sem intenção de cooperar, aqueles que moram longe ou que estejam criticamente enfermos participem do estudo. Em suma, o primeiro passo na avaliação do potencial de uso de um procedimento terapêutico é avaliar sua eficácia. Se for eficaz, impõe-se o próximo passo: a determinação de sua efetividade.

Efetividade refere-se ao benefício conferido pela intervenção terapêutica quando esta é usada em condições rotineiras, de acordo com a realidade vivida pelo paciente. O objetivo de tal estudo é determinar o valor do procedimento terapêutico para todos os pacientes, selecionados com bases clínicas, independentemente do seu nível de aderência, por exemplo.

Conforme se observa, um estudo de eficácia, considerando apenas pacientes aderentes, pode ser bastante enganoso, já que não informa se o procedimento terapêutico testado funcionará na prática clínica. Contudo, a avaliação da efetividade é a única estratégia de pesquisa capaz de estabelecer se a intervenção proposta funciona em condições clínicas habituais.

O aumento crescente das opções diagnósticas e terapêuticas cria a necessidade de avaliar sua efetividade, o que pode ser feito, por exemplo, com o ensaio clínico randomizado. Ao enfatizar bases clinicoepidemiológicas sólidas para as decisões clínicas, a medicina pautada em evidências forma a estrutura para a integração dos resultados de pesquisas na prática clínica.

Fases dos estudos terapêuticos

Nos estudos sobre medicamentos, costuma-se definir três fases de ensaios clínicos (fases I, II e III), seguindo a ordem em que ocorrem.

- **Fase I:** contempla um número muito pequeno de pacientes, sem um grupo-controle. Nessa fase, os ensaios clínicos pretendem identificar uma faixa de variação de dose que seja tolerável e segura, quanto aos efeitos colaterais de maior frequência e gravidade
- **Fase II:** esses ensaios clínicos podem ser controlados, mas envolvem um número muito pequeno de pacientes nos grupos de tratamento para detectar outros efeitos que não sejam os principais do tratamento. Os ensaios clínicos fornecem informações preliminares sobre a eficácia do fármaco e a relação entre dose e eficácia
- **Fase III:** contempla um número suficiente de pacientes, frequentemente de dezenas a milhares, para detectar os efeitos terapêuticos importantes e são, habitualmente, publicados em revistas. Os ensaios clínicos são randomizados e

podem fornecer evidências definitivas sobre a eficácia e a taxa de efeitos colaterais comuns. Entretanto, o número de pacientes não é grande o suficiente, a fim de detectar diferenças na taxa ou determinar efeitos colaterais incomuns. Para isso, é necessário um acompanhamento com um número muito grande de pacientes após o fármaco estar disponível para uso, um processo denominado *vigilância pós-comercialização*.

Promoção de saúde e prevenção de doenças

A medicina preventiva surgiu, entre 1920 e 1950 na Inglaterra, nos EUA e no Canadá, em um contexto de crítica à medicina curativa. Este movimento propôs uma mudança da prática médica por meio da reforma no ensino, buscando a formação de profissionais com uma nova atitude nas relações com os órgãos de atenção à saúde, ressaltando a responsabilidade dos médicos com relação à promoção da saúde e à prevenção de doenças. Com isso, introduziu a epidemiologia dos fatores de risco, privilegiando a estatística como critério científico de causalidade.

Grande parte da abordagem para a prevenção na prática clínica, especialmente os princípios dos testes diagnósticos, o prognóstico de doenças e a efetividade de intervenções, já foi discutida neste capítulo. Agora, abordaremos esses princípios e estratégias, na forma como eles se relacionam especificamente à prevenção.

Os conceitos de promoção da saúde e prevenção de doenças não se distinguem claramente. As práticas em promoção da saúde, da mesma forma que as de prevenção de doenças, fazem uso do conhecimento técnico e científico específico da área campo.

As pessoas que não apresentam queixas específicas submetem-se a intervenções para identificar e modificar os fatores de risco, evitar o início da doença, ou descobri-la na fase inicial do seu curso, de forma ao tratamento precoce prevenir a enfermidade. As medidas de promoção da saúde da população devem ser estimuladas tanto pelo gestor de saúde, a partir de campanhas, mutirões, políticas públicas e propagandas, quanto pelo médico e pelos demais profissionais de saúde, por meio de aconselhamentos durante a consulta. Além disso, sempre que possível, o paciente deve ser orientado a se responsabilizar por seu autocuidado, valorizando seus aspectos culturais mais importantes e um dos princípios da bioética: a autonomia.

As principais doutrinas gerais de promoção à saúde são:

- Medidas antitabagismo
- Abordagem dos riscos associados ao uso excessivo de álcool
- Estabelecer a segurança no trânsito (uso de cinto de segurança, capacetes, não ingerir álcool)
- Adoção de estilo de vida saudável (alimentação, atividade física e manutenção de peso corporal)
- Escovação diária com creme dental fluoretado
- Planejamento familiar.

Ao longo das duas ou três últimas décadas, conseguiu-se demonstrar que é possível prevenir a maioria dos problemas de saúde pública que afetam a população, sejam doenças transmissíveis ou não transmissíveis. Evidências desta afirmação, entre várias na literatura, são a significativa diminuição de mortalidade por doenças coronárias e cerebrovasculares, a redução de incidência de câncer de colo uterino e a redução da

prevalência de consumo de tabaco e da incidência de câncer do pulmão.

Após a análise da distribuição e da frequência dos eventos e dos fatores condicionantes e determinantes das enfermidades e dos agravos à saúde, assim como o comportamento das doenças em uma comunidade, lançamos mão dos indicadores que suportam o planejamento, a administração e a avaliação das ações de saúde, para o indivíduo e a coletividade. Dessa maneira, é possível estipular as medidas de prevenção e controle mais indicadas para o problema em questão, como também avaliar quais estratégias serão adotadas e se elas causarão impactos, diminuindo e controlando a ocorrência da doença em análise.

Prevenção clínica e populacional

A lógica da prevenção clínica é a de estabelecer o diagnóstico de uma doença o mais rápido possível em pessoas que não apresentam sinais e sintomas. A prevenção clínica contempla procedimentos como orientação, detecção sistemática, vacinação e até quimioprofilaxia de assintomáticos, incorporando medidas de prevenção primária e secundária e buscando detectar processos latentes e reduzir ou deter sua progressão.

As ações preventivas podem ser exercidas em qualquer fase do histórico natural da doença, tanto no período pré-patogênico quanto no período patogênico. O intuito é proteger e melhorar a saúde de uma população ou de um indivíduo e, portanto, sua qualidade de vida, seja impedindo a entrada da doença em áreas geográficas ainda livres, seja resguardando regiões onde a enfermidade já ocorre.

A prevenção, tanto na comunidade quanto em indivíduos estudados pelos médicos, pode ser igualmente efetiva, dependendo do objetivo que se quer alcançar. Exemplos de prevenção na comunidade são: as imunizações exigidas dos estudantes, a proibição de fumar em lugares públicos e a legislação que restringe a venda de armas de fogo. Algumas estratégias são mais eficientes neste sentido; em outros casos, o rastreamento na clínica funciona melhor. Para outros, ainda, as tentativas clínicas complementam as atividades na comunidade, como: esforços de prevenção do tabagismo, médicos ajudando seus pacientes a parar de fumar, e campanhas de conscientização. Os impostos embutidos no preço do cigarro, por exemplo, evitam que as pessoas adquiram o hábito.

No ambiente clínico, as atividades de cuidado preventivo podem ser incorporadas à consulta do paciente que procurou atendimento médico por outro motivo. Outras vezes, uma consulta é marcada especialmente para o cuidado preventivo. Por isso, são usados os termos exame físico anual ou exame periódico de saúde. Existem quatro tipos principais de cuidados clínicos preventivos: as imunizações, o rastreamento, o aconselhamento comportamental (também chamado de mudanças do estilo de vida) e a quimioprevenção. Todos são aplicáveis ao longo da vida.

Imunização

As imunizações fazem parte da prevenção de doenças em todas as fases da vida do indivíduo, na infância, na adolescência, idade adulta e na velhice, além de faixas etárias estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações. Na infância, as imunizações constituem a causa principal de consultas pediátricas (primeiros 18 meses de vida) e evitam sequelas físicas, intelectuais e psicológicas, que podem ser prevenidas por esquemas básicos de imunização.

Define-se imunização como a aquisição de proteção imunológica contra uma doença de origem infecciosa, objeti-

vando aumentar a resistência de um indivíduo contra ela, de maneira ativa ou passiva.

É administrada por meio de vacina, imunoglobulina ou por soro imune. As vacinas estimulam a imunidade ativa. Sua administração resulta em uma resposta biológica e na produção de anticorpos específicos, assim a imunidade é eficaz contra futuras infecções pelo mesmo microrganismo, durando muitos anos.

Já a imunização passiva é induzida pela administração de anticorpos, por meio de imunoglobulinas ou soro, contra uma infecção particular, de curta duração. Os anticorpos coletados dos humanos chamam-se imunoglobulina e os dos animais, soros.

Rastreamento

Rastreamento é a identificação da doença assintomática ou dos fatores de risco. Os testes de rastreamento começam no período pré-natal e seguem ao longo da vida até a velhice. Convém ter em mente que um teste a ser aplicado a um programa de rastreamento deve apresentar as seguintes características essenciais:

- Diagnóstico da doença antes do desenvolvimento de sintomas
- Risco ou desconforto menores para o paciente
- Custo acessível e boa relação custo-efetividade
- Embasamento científico de que, se a doença for diagnosticada precocemente, existirá um tratamento disponível capaz de melhorar a evolução da doença
- Benefícios maiores que os efeitos adversos.

► **Critérios para um bom teste de rastreamento.** Aplicam-se a todos os tipos de teste e estão relacionados com o histórico do paciente, ao exame físico, a testes laboratoriais ou a procedimentos. Um teste de confiança precisa ter alta sensibilidade, para que não deixe passar os poucos casos de doenças presentes, pois a busca por uma enfermidade em pessoas assintomáticas significa que sua prevalência é muito baixa, mesmo em grupos de alto risco.

Ele também necessita ser sensível no início da doença, quando o curso ainda pode ser alterado. Se for em estágios tardios da doença, torna-se inútil. Além disso, convém ter alta especificidade, a fim de que o número de pessoas com resultados falso-positivos sejam menores, pois esses pacientes necessitam de avaliação diagnóstica.

Determinam-se a sensibilidade e a especificidade para testes de rastreamento da mesma forma que para os de diagnósticos. Entretanto, nos testes de diagnóstico, são determinados pela comparação dos resultados com outro teste, o padrão ouro. Já no teste de rastreamento, o padrão ouro pode ser também um período de seguimento, não sendo um teste propriamente dito.

No rastreamento, o teste padrão ouro é apenas aplicado em pessoas com resultados positivos, para diferenciar-se verdadeiros-positivos e falsos-positivos. Porém aplica-se um período de seguimento a todas as pessoas com resultado negativo, a fim de distinguir verdadeiros-negativos e falsos-negativos.

Deve-se escolher bem o período de seguimento, pois, se for muito curto, os casos podem passar despercebidos no teste de rastreamento, superestimando a sensibilidade do teste; e, se for muito longo, os casos talvez sejam descobertos após o teste de rastreamento, resultando em uma estimativa falsamente baixa de sensibilidade.

Outro critério para um bom teste de rastreamento é ter um valor preditivo positivo alto. Contudo, os médicos devem concentrar seus esforços em pessoas com uma prevalência alta para a doença (o valor preditivo positivo acompanha a prevalência). Ao contrário, se a prevalência for baixa, os médicos necessitarão realizar novos testes em muitos pacientes cujo rastreamento for positivo, mas não apresentar doenças.

Os testes de rastreamento ideais devem ser simples, rápidos e de baixo custo, não exigindo preparo e/ou consulta especial, ao contrário dos caros e com horário marcado, principalmente se precisarem ser repetidos.

Um dos maiores problemas é o fator financeiro do teste. Caso haja a necessidade de avaliações subsequentes em pacientes com resultados positivos, em consulta especial e repetidas frequentemente, o custo pode ser elevado. Portanto, convém o teste de rastreamento ter custo baixo.

O procedimento do teste de rastreamento deve ser seguro, porque a probabilidade de se encontrar doenças em indivíduos saudáveis é menor. A aceitação do teste pelos pacientes e médicos é muito importante, principalmente se o teste de rastreamento envolver habilidades clínicas. Pode ser exaustivo ao ser repetido várias vezes, especialmente quando a maioria dos resultados é normal, causando tensão, com o crescente número de ações por erro médico.

Os resultados dos testes podem ter efeitos psicológicos relevantes. Chamamos esse impacto psicológico de “efeito do rótulo”, o qual tanto ajuda quanto prejudica os pacientes. Deste modo, os critérios para um bom teste de rastreamento são: alta sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo alto, simplicidade e baixo custo, segurança, aceitabilidade por parte dos pacientes e médicos e efeito positivo do rótulo.

► **Efeitos adversos possíveis do rastreamento.** Os testes de rastreamento têm alguns efeitos adversos, como desconforto durante a execução do teste, efeitos da radiação a longo prazo após procedimentos radiográficos, resultados falsos-positivos (ou pseudodoença).

Observa-se uma alta frequência de resultados falsos-positivos quando os valores preditivos do teste são baixos por causa de baixa prevalência da doença, baixa especificidade do teste ou ambos, levando a efeitos do rótulo negativos e a despesas com procedimentos. Assim, quanto mais testes o médico solicitar, maior é o risco de um resultado falso-positivo.

O risco de pseudodoença é principalmente encontrado no rastreamento do câncer. Caso tal doença seja encontrada no rastreamento, chamamos esta de pseudodoença, incluindo, também, o processo que leva à sua detecção. A ideia mais importante do rastreamento do câncer é que, quanto mais cedo for descoberto, maior será a probabilidade de cura.

Mudança do estilo de vida (aconselhamento comportamental)

Convém aos médicos realizar um trabalho de aconselhamento comportamental efetivo, a fim de motivar mudanças no estilo de vida do indivíduo. Isto compreende desde incentivar os pais de um recém-nascido a comprar um assento de bebê para o automóvel até recomendar moderação no consumo de bebidas alcoólicas.

Quimioprevenção

A quimioprevenção é o uso de fármacos com a finalidade de prevenir enfermidades, tanto em indivíduos saudáveis, a fim de limitar a propagação de uma epidemia, quanto para evitar a recorrência em pacientes que apresentam infecções repetidas. Esse tipo de prevenção clínica tem ganhado força

rapidamente e pode ser utilizado ao longo de toda a vida do indivíduo para prevenir doenças, na maioria das vezes graves e que talvez causem deficiências incapacitantes.

O uso da quimioprevenção é limitado, sobretudo, por dois fatores: um deles é o potencial risco dos fármacos de ocasionar efeitos colaterais (portanto, deve ser iniciada apenas quando os benefícios da prevenção superam os riscos); o outro, a despesa com fármacos, em especial quando há alto custo de tratamento ou baixa incidência da doença-alvo.

Níveis de prevenção

As intervenções são feitas durante o curso da doença. Dependendo do momento em que são realizadas, há três níveis de prevenção: primária, secundária e terciária.

A prevenção primária é a realizada no período de pré-patogênese. O conceito de promoção da saúde aparece como um dos níveis da prevenção primária e um segundo nível dela seria a proteção específica contra agentes patológicos ou pelo estabelecimento de barreiras contra agentes do meio ambiente. A fase da prevenção secundária também se apresenta em dois níveis: o primeiro, diagnóstico e tratamento em fase inicial; e o segundo, limitação da invalidez. Por fim, a prevenção terciária é a que aborda ações de reabilitação.

Prevenção primária

A prevenção primária corresponde às ações indicadas para o período pré-patogênico da doença e tem como propósito impedir sua instalação nos indivíduos. Ela impede a ocorrência da doença, removendo as causas e implementando, particularmente, a educação e a promoção em saúde, com frequência realizada na comunidade, fora do sistema de atenção à saúde. São exemplos de prevenção primária: dieta com pouca gordura saturada e colesterol, prática adequada de exercícios, sexo seguro, proteção contra o sol, administração de ácido fólico a mulheres que pretendam engravidar a fim de prevenir defeitos do tubo neural, imunização contra doenças transmissíveis, antitabagismo, uso de cloro e flúor no tratamento da água, aprovação de leis para utilização de cinto de segurança e capacete e uso de equipamentos de proteção individual (EPI). A Tabela 17.3 resume os principais objetivos de atenção primária à saúde.

Prevenção secundária

O fracasso na adoção de medidas primárias de prevenção contribui para a evolução do processo patogênico, cabendo iniciar medidas para o nível secundário de prevenção. A prevenção secundária detecta a doença logo no início, quando ainda

Tabela 17.3

Principais objetivos de prevenção primária de atenção à saúde.

Promoção da saúde	Proteção específica
Educação sanitária	Imunizações específicas
Adequada nutrição nas fases da vida do indivíduo	Atenção à higiene pessoal
Atenção ao desenvolvimento da personalidade	Hábito de saneamento do ambiente
Moradia adequada, recreação e condições agradáveis de trabalho	Proteção contra riscos ocupacionais e acidentes
Aconselhamento matrimonial e educação sexual	Proteção contra substâncias carcinogênicas
Exames seletivos periódicos	Proteção contra alérgenos

Tabela 17.4 Principais objetivos da prevenção secundária de atenção à saúde.	
Diagnóstico e tratamento precoce	Limitação da invalidez
Medidas individuais e coletivas para descoberta de casos	Tratamento adequado para interromper o processo mórbido e evitar futuras complicações e sequelas Medidas para limitar a invalidez e evitar a morte
Pesquisas de triagem e exames seletivos	
Curar e evitar o processo da doença	
Evitar a propagação de doenças contagiosas	
Evitar complicações e sequelas	
Encurtar o período de invalidez	

assintomática e o tratamento contém seu avanço. Contempla pessoas que já desenvolveram os fatores de risco, identifica e trata pacientes assintomáticos ou aqueles com doenças pré-clínicas, mas sem condição aparente.

Concentrando-se em encontrar casos em estado pouco avançado, o rastreio é um dos exemplos de prevenção secundária. Outros exemplos são o autoexame da mama, a triagem neonatal e o aconselhamento genético, além do Papanicolaou, as mamografias e a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Todos eles reduzem a gravidade e a duração da doença, por meio do diagnóstico precoce.

Nos pacientes assintomáticos, o rastreamento identifica uma doença ou um fator de risco desconhecido, por meio de anamnese, exames físicos e laboratoriais ou de outros procedimentos que podem ser aplicados rapidamente. Os testes de rastreamento fazem parte de muitas atividades de prevenção primária e de todas as de prevenção secundária. A Tabela 17.4 resume os principais objetivos no nível de atenção secundária à saúde.

Prevenção terciária

É o conjunto de ações desenvolvidas no período patogênico tardio, quando já houve alteração das naturezas estrutural e funcional, devido à presença da doença instalada. O principal intuito é conter a limitação ocasionada pela enfermidade e promover a reabilitação do indivíduo, de forma a reintegrá-lo na sociedade produtivamente, melhorando sua autoestima.

A prevenção terciária refere-se àquelas atividades clínicas que impedem a deterioração ou reduzem as complicações após o surgimento de uma doença, podendo ser também definida como a reabilitação e a recuperação de enfermidades. Um exemplo é o uso de betabloqueadores para reduzir o risco de morte em pacientes sobreviventes a um infarto do miocárdio.

Esse tipo de prevenção é muito importante no atendimento de pacientes com doença grave e fatal, aumentando, com qualidade, o tempo de vida que lhes resta e não apenas prevenindo a morte desses indivíduos. A Tabela 17.5 resume os principais objetivos da atenção terciária à saúde.

► Estatística clínica

Os temas de bioestatística vinculados à epidemiologia propostos na literatura são ferramenta para a compreensão e a avaliação do processo saúde-doença na coletividade, bem como para o planejamento e a análise de desenhos epidemiológicos. Visam contribuir para a prevenção e o controle

Tabela 17.5 Principais objetivos da prevenção terciária de atenção à saúde.	
Reabilitação	
Reeducação e treinamento para utilização máxima das capacidades restantes	
Inserção do reabilitado na sociedade	
Empregar o reabilitado nas mais diversas funções	
Terapia ocupacional em hospitais	
Utilização de asilos	

de agravos à saúde em nível local. Portanto, as vantagens de estudá-la junto com a epidemiologia e sua importância para a prática médica vão desde o planejamento do estudo até a análise dos dados. Também, o conhecimento de estatística básica aplicada às ciências biológicas é de fundamental importância para o entendimento e a análise crítica da literatura médica. Isso porque a interpretação errônea dos relatórios de pesquisa pode resultar em consequências indesejáveis para o paciente e a sociedade.

■ Significância estatística (nível-p)

A significância estatística é a medida estimada do grau de fidelidade de um resultado. Chamamos tal medida de *p*. O valor do nível-p representa um índice decrescente da fidelidade de um resultado, isto é, quanto mais alto o nível-p, menos se pode acreditar que a relação observada entre as variáveis na amostra é um indicador confiável, estendendo-se para a ligação entre as respectivas variáveis na população. Mais especificamente, o nível-p refere-se à probabilidade de erro, ou *erro aleatório*, o que envolve aceitar o resultado observado como válido, isto é, como representativo da população. Por exemplo, um nível-p de 0,05 (1/20) indica que há 5% de probabilidade de que a relação entre as variáveis, encontrada na amostra, seja aleatória. Ou seja, se o experimento de interesse for repetido várias vezes, espera-se que, em 20 realizações do experimento, haja apenas uma em que a relação entre as variáveis em questão seja igual ou mais forte a que foi observada na amostra anterior.

Caso estudemos uma associação entre exposição a um fator de risco (p. ex., banho de sol e ocorrência de câncer de pele) e encontremos uma frequência da doença entre os predispostos 10 vezes maior em relação aos não predipostos, submetemos essas taxas a um teste estatístico, considerando a variabilidade da medida e o tamanho da amostra. De modo geral, relata-se o resultado do teste em termos de valor de *p*, que indica a probabilidade de que um efeito, no caso de câncer de pele entre os expostos ao sol, tenha ocorrido apenas por acaso, presumindo-se não existir relação entre exposição e doença. Portanto, se o valor de $p \leq 0,05$, significa dizer que não existe mais que 5% (ou uma chance em 20) de se observar um resultado tão extremo apenas pelo acaso. Daí, conclui-se que a associação entre exposição (sol) e doença (câncer de pele) é estatisticamente significativa.

Em muitas áreas de pesquisa há o nível-p de 0,05 como um limite aceitável de erro. Após o cálculo de medida da relação entre duas variáveis, isto é, do nível de significância estatística, a próxima questão gira em torno de saber o quão significativo é esta relação, e isto depende, principalmente, do tamanho da amostra da população. Em amostras muito grandes, mesmo as

relações bem pequenas entre as variáveis serão significantes, enquanto, nas bastante pequenas, as relações muito grandes não serão consideradas confiáveis. Por isso, serão insignificantes.

Assim, para se determinar o nível de significância estatística, torna-se necessária uma função que represente o relacionamento entre “magnitude” e “significância” das relações entre duas variáveis, dependendo do tamanho da amostra. Tal função diria exatamente o quão provável é obter uma relação de dada magnitude (ou importância) de uma amostra de dado tamanho, presumindo que não há relação entre as variáveis na população. Em outras palavras, a função forneceria o nível de significância (nível- p), possibilitando conhecer a probabilidade de erro envolvida de que a relação em questão não existe na população. Essa hipótese, de que não há relação na população, é, em geral, chamada de hipótese nula.

Em muitos casos, a forma da função é conhecida e isso pode ser usado para determinar os níveis de significância para os resultados obtidos em amostras de certo tamanho. Muitas funções relacionam-se com um tipo geral de função denominada *normal* (ou gaussiana).

Por fim, a significância estatística está intimamente ligada ao tamanho da amostra do estudo. Em estudos com grandes amostras, mesmo ínfimas diferenças, muitas vezes sem significância clínica, podem ser detectadas pelos testes estatísticos e apresentar resultados significativos. Da mesma forma, amostras pequenas têm pouca possibilidade de mostrar resultados significativos, mesmo que existam diferenças grandes e clinicamente importantes entre os grupos.

■ Erro aleatório (acaso) × erro sistemático (viés)

O erro aleatório decorre, exclusivamente, do acaso, e pode ser estimado por testes estatísticos. Diferentemente do erro sistemático, o aleatório varia de modo uniforme em torno do valor real, porém sem modificá-lo.

Com base na avaliação de apenas uma amostra, infere-se sobre a experiência de toda uma população, com o uso de medidas de frequência das doenças (inferência estatística). As observações clínicas podem, eventualmente, não representar a real situação na população como um todo, apenas por obra do acaso. No entanto, se grandes amostras forem tomadas da população, os resultados tenderão a variar em torno do valor que representa a realidade.

A diferença entre uma observação feita na amostra e outra na população total é chamada de variação aleatória ou randômica. Se medirmos uma variável (p. ex., PA) várias vezes, teremos valores diversos, mas que se alternam em torno de um valor médio, que representa o real. Quanto maior o número de medidas, maior será o número de valores próximos da média e menor a variabilidade. Os valores dispersos ao redor da média se devem a vários fatores ligados ao método, como: variabilidade biológica, largura do manguito e calibração inadequada ou, simplesmente, variação aleatória da medida.

No erro aleatório, as medidas tendem a se dispersar ao redor da média, ao passo que, no caso de erro sistemático as medidas predispõem-se a ocupar, preferencialmente, um dos lados da média real. Se, por exemplo, um esfigmomanômetro mal calibrado estiver subestimando a PA, a maioria dos valores estará abaixo do valor real. Portanto, há uma necessidade de quantificar a variação aleatória, pois esta pode interferir nos resultados de um estudo, sendo feito por meio de testes de significância estatística, como o qui-quadrado, o Exato de

Fisher, o Mann-Whitney U, o teste t de Student e o teste F , dentre outros.

Viés é a tendenciosidade relacionada com os dados da pesquisa, na coleta, na análise, na interpretação, na publicação ou na revisão de dados, que possam levar a conclusões que afastem sistematicamente dos valores verdadeiros. Sendo assim, está inserido em qualquer estágio da inferência com tendência a produzir resultados diferentes da verdade.

As observações na prática médica e as atitudes dos pacientes em uma pesquisa clínica podem tornar o estudo vulnerável ao viés. Existem dezenas de vieses, mas a maioria se encaixa em uma das três categorias: viés de seleção, viés de aferição e viés de confusão.

O viés de seleção ocorre quando são comparados grupos de pacientes com alguns fatores determinantes diferentes, como idade, gênero, gravidade da doença e raça, os quais não são os principais fatores do estudo, mas afetam o desfecho. Já o viés de aferição ocorre quando os métodos de aferição distinguem-se entre os grupos de pacientes no estudo. O viés de confusão (confundimento) pode ocorrer quando dois fatores estão associados e o efeito de um se confunde ou é distorcido pelo efeito do outro. Na maioria das vezes, em um mesmo estudo, aparece mais de um tipo de viés.

Deste modo, convém determinar se o viés está, de fato, presente e qual sua importância para o estudo, assim como definir se ocorreram modificações na conclusão da pesquisa de forma clinicamente significativa. As duas fontes principais de erros, acaso e viés, podem ser evitados ou controlados, se a investigação clínica for planejada e conduzida de maneira apropriada, e submetida a uma adequada análise estatística dos dados.

■ Testes estatísticos

Os testes estatísticos são usados para estimar a probabilidade de um erro do tipo I ou erro α (análogo a um resultado falso-positivo); e a de dizer que há uma diferença nos efeitos do tratamento quando, na verdade, não há. Eles são aplicados aos dados, a fim de se obter uma estatística, que pode ser utilizada para se conhecer a probabilidade de erro. A hipótese nula é testada, confirmando que não há diferença verdadeira no desfecho entre os grupos de tratamento. Os testes estatísticos mais utilizados em pesquisa clínica têm algumas funções:

- *Testar a significância estatística de uma diferença.* Qui-quadrado (χ^2), utilizado entre duas ou mais proporções, quando há um grande número de observações; Exato de Fisher, entre duas proporções, quando há um pequeno número de observações; Mann-Whitney U, utilizado entre duas medianas; t de Student, entre duas médias; e Teste F , entre duas ou mais médias
- *Descrever o grau de uma associação.* Coeficiente de regressão, entre uma variável independente (preditora) e uma variável dependente (desfecho); e r de Pearson, entre duas variáveis
- *Modelar os efeitos de variáveis múltiplas.* Regressão logística, em um desfecho dicotômico; e azares proporcionais de Cox, em um desfecho do tipo tempo até o evento.

A validade de cada teste depende de certos fatores sobre os dados. Um fator típico é que os dados apresentam uma distribuição normal. Se os dados não satisfazem, o valor P resultante pode ser enganoso. Para saber como tais testes estatísticos são derivados e calculados, convém consultar um livro-texto de bioestatística.

■ Estatística, risco, probabilidades e números

A epidemiologia clínica tem por objeto a pesquisa quantitativa e usa números e probabilidades para expressar desfechos clínicos, sintomas e incapacidade, afirmando a importância da estatística no seu estudo. Números são formas claras e objetivas de expressar e comunicar informações, eliminando a subjetividade e tornando possíveis as comparações. Não é possível prever com certeza um desfecho clínico, motivo pelo qual usamos as probabilidades e estas expressam a experiência prévia de pessoas semelhantes ao paciente em questão, observadas por um período na prática médica. A melhor maneira disponível para estabelecer prognósticos na clínica é por meio das estimativas das probabilidades, feitas com base em estudos prospectivos.

As estimativas probabilísticas são expressas em decimais, que variam entre zero (impossibilidade) e um (certeza). Muitas vezes, os decimais passam para porcentagens, visando a melhor entendimento e comunicação, supondo que todos têm uma noção razoável de probabilidades e acaso. Por exemplo, a probabilidade de tirarmos “cara” jogando uma moeda é de $1/2 = 0,5$ ou 50%. Da mesma forma, se apostarmos que um dado não viciado, ao ser jogado, mostrará o número 4, teremos $1/6 = 0,17$ ou 17% de probabilidade de acerto.

Na atividade clínica diária, lidamos com probabilidades, como, por exemplo, ao estimarmos o risco de um paciente desenvolver um câncer de pele, com base em fatores de risco, ou ao avaliarmos os resultados de um teste diagnóstico no contexto dos dados clínicos do paciente.

A estatística é uma disciplina que lida com dados numéricos coletados de maneira sistemática e os classifica, tabula e analisa, generalizando os resultados de uma amostra para a população em estudo, por meio de procedimentos indutivos. Existem duas classes de procedimentos indutivos estatísticos: a estimação de parâmetros e os testes de hipótese. No primeiro, procede-se a uma descrição dos dados e sua precisão: por exemplo, média e desvio padrão, ou taxa de eventos e intervalo de confiança. Os objetivos estatísticos na pesquisa clínica são: descrição dos dados, estimação de parâmetros, exploração de associações entre as variáveis, comparação de grupos e modelos de regressão.

Finalmente, conceitua-se risco como a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma mudança na saúde, ao longo de um período. Os conceitos de risco e probabilidade, assim como sua aplicação prática, constituem instrumentos, que nos auxiliam na interpretação dos resultados dos estudos clínicos de intervenção e dos estudos observacionais. O domínio destes princípios estatísticos constitui-se em um dos pilares da epidemiologia clínica.

■ Análise de dados

Após a coleta e a inserção de dados em um banco de dados apropriado, o próximo passo é a análise descritiva. Esta etapa é fundamental, pois uma análise descritiva detalhada permite ao pesquisador familiarizar-se com os dados, organizá-los e sintetizá-los de modo a obter as informações necessárias para responder às questões investigadas. No fim da década de 1970, criou-se um novo método de análise, utilizando principalmente técnicas visuais, buscando descrever, quase sem cálculos, alguma forma de regularidade ou padrão nos dados, em oposição aos resumos numéricos. Mais adiante, apresentaremos tabelas e gráficos que auxiliam na descrição da tendência

dos dados, na quantificação de sua variabilidade e na detecção de estruturas interessantes e valores atípicos no banco de dados.

■ Tipos de variáveis

Variável é cada uma das características de interesse observadas ou medidas durante um estudo. As variáveis são classificadas em quantitativas, que correspondem aos valores numéricos; e qualitativas, as não numéricas, quando os valores são atributos ou qualidades, como, por exemplo, gênero, raça e classe social.

Se estas variáveis tiverem uma ordenação natural, indicando intensidades crescentes de realização, são classificadas em qualitativas ordinais, como a classe social – baixa, média ou alta; caso não seja possível estabelecer uma ordem natural entre seus valores, classificam-se em: qualitativas nominais e quantitativas. As qualitativas nominais apresentam-se como, por exemplo, o gênero – masculino ou feminino.

As quantitativas podem ser classificadas, ainda, em discretas ou contínuas. Variáveis discretas são vistas como resultantes de contagens, e presumem, em geral, valores inteiros, como o número de filhos. As variáveis contínuas representam qualquer valor dentro de um intervalo e resultam, em geral, de uma mensuração, como peso em quilos (kg), altura em metros (m) e temperatura (em °C).

■ Descrição dos dados

É importante saber construir os principais tipos de tabelas e gráficos, particularmente os mais utilizados na pesquisa clínica, a fim de se realizar uma boa análise descritiva dos dados. Vamos tentar entender como os dados se distribuem, onde estão centrados, quais observações são mais frequentes, como é a variabilidade, tendo em vista responder às principais questões do estudo. Cada ferramenta fornece um tipo de informação e seu uso depende, em geral, do tipo de variável investigada. Normalmente, utilizamos as duas abordagens sugeridas na Tabela 17.6.

■ Tabela de frequências

Como o nome indica, contém os valores da variável e suas respectivas contagens, as quais são denominadas frequências absolutas ou simplesmente, frequências. No caso de variáveis qualitativas ou quantitativas discretas, a tabela de frequência consiste em listar os valores possíveis da variável, numéricos ou não, e fazer a contagem na tabela de dados brutos do

Tabela 17.6 Tipos de variáveis para as análises descritivas dos dados.

Variável qualitativa (ou pode ser para as quantitativas discretas)	Variável quantitativa
Tabela de frequências	Medidas de posição: média, mediana, moda
Gráfico de barras	Medidas de dispersão: variância, desvio padrão, amplitude, coeficiente de variação
Diagrama circular (pizza)	Tabela de frequências
	Histograma
	Boxplot
	Gráfico de linha ou sequência
	Polígono de frequências

Tabela 17.7 Distribuição aplicada à pesquisa (2008).

Tempo de formado	Curso de emergência		Curso de ética médica	
	n	%	n	%
≤ 1 ano	7	12,5%	8	16,8%
2 a 3 anos	19	33,3%	11	22,2%
4 a 5 anos	17	29,1%	17	33,3%
6 a 10 anos	12	20,8%	11	22,2%
11 a 15 anos	0	0,0%	0	0,0%
≥ 16 anos	3	4,3%	3	5,5%
Geral	58	100%	50	100%

Distribuição dos plantonistas entrevistados que tiveram curso curricular de emergência médica e/ou ética médica na graduação, de acordo com o tempo de formado. Trabalho de pesquisa com o apoio do Cremesp, realizado em 2008 pela autora do capítulo.

número de suas ocorrências, conforme a Tabela 17.7. A frequência do valor *i* será representada por *ni*, a frequência total por *n* e a frequência relativa por *fi* = *ni*/*n*. Para variáveis cujos valores têm ordenação natural (qualitativas ordinais e quantitativas em geral), faz sentido incluímos também uma coluna com as frequências acumuladas *f_{ac}*, obtidas pela soma das frequências de todos os valores da variável, menores ou iguais ao valor considerado.

No caso das variáveis quantitativas contínuas, que podem assumir infinitos valores diferentes, é inviável construir a tabela de frequência nos mesmos moldes do caso anterior, pois seriam obtidos praticamente os valores originais da tabela de dados brutos. Para resolver tal problema, determina-se classes ou faixas de valores e conta-se o número de ocorrências em cada faixa, como, por exemplo, no caso da variável peso de adultos, pode-se adotar as seguintes faixas: 40 |– 50 kg, 50 |– 60 kg, 60 |– 70, 70 |– 80, e assim por diante. Apesar de não adotar-se nenhuma regra formal para estabelecer as faixas, procura-se utilizar, em geral, de 5 a 8 faixas com a mesma amplitude. Eventualmente, faixas de tamanho desigual são convenientes para representar valores nas extremidades da tabela.

Gráfico de barras

Para construir um gráfico de barras, os valores da variável devem ser representados no eixo das abscissas e suas frequências ou porcentagens no eixo das ordenadas. A cada valor da variável, desenha-se uma barra com altura correspondendo à sua frequência ou à sua porcentagem. Este tipo de gráfico é interessante para as variáveis qualitativas ordinais ou quantitativas discretas, pois permite investigar a presença de tendência nos dados. Observa-se um exemplo no gráfico de barras na Figura 17.2.

Diagrama circular

Para construir um diagrama circular ou gráfico de pizza, reparte-se um disco em setores circulares correspondentes às porcentagens de cada valor. É utilizado sempre que se deseja ressaltar a participação do dado no total, conforme mostrado na Figura 17.3. Este tipo de gráfico adapta-se muito bem às variáveis qualitativas nominais.

Histograma

O histograma consiste em retângulos contíguos com base nas faixas de valores da variável e com área igual à frequência relativa da respectiva faixa, como demonstrado na Figura 17.4. Desta forma, a altura de cada retângulo é denominada densidade de frequência ou, simplesmente, densidade definida pelo quociente da área pela amplitude da faixa. Alguns autores utilizam a frequência absoluta ou a porcentagem na construção do histograma, o que pode ocasionar distorções (e, conseqüentemente, más interpretações) quando se usam amplitudes diferentes nas faixas.

Medidas de posição (tendência central)

São medidas que visam localizar o centro de um conjunto de dados, isto é, identificar um valor em torno do qual os dados tendem a se agrupar. As medidas de posição ou de tendência central mais utilizadas são média aritmética, mediana e moda, as quais são definidas a seguir.

- *Média aritmética:* é a soma de todas as observações dividida pelo número de observações. A média aritmética simples pode ser vista como a média ponderada com todos os pesos

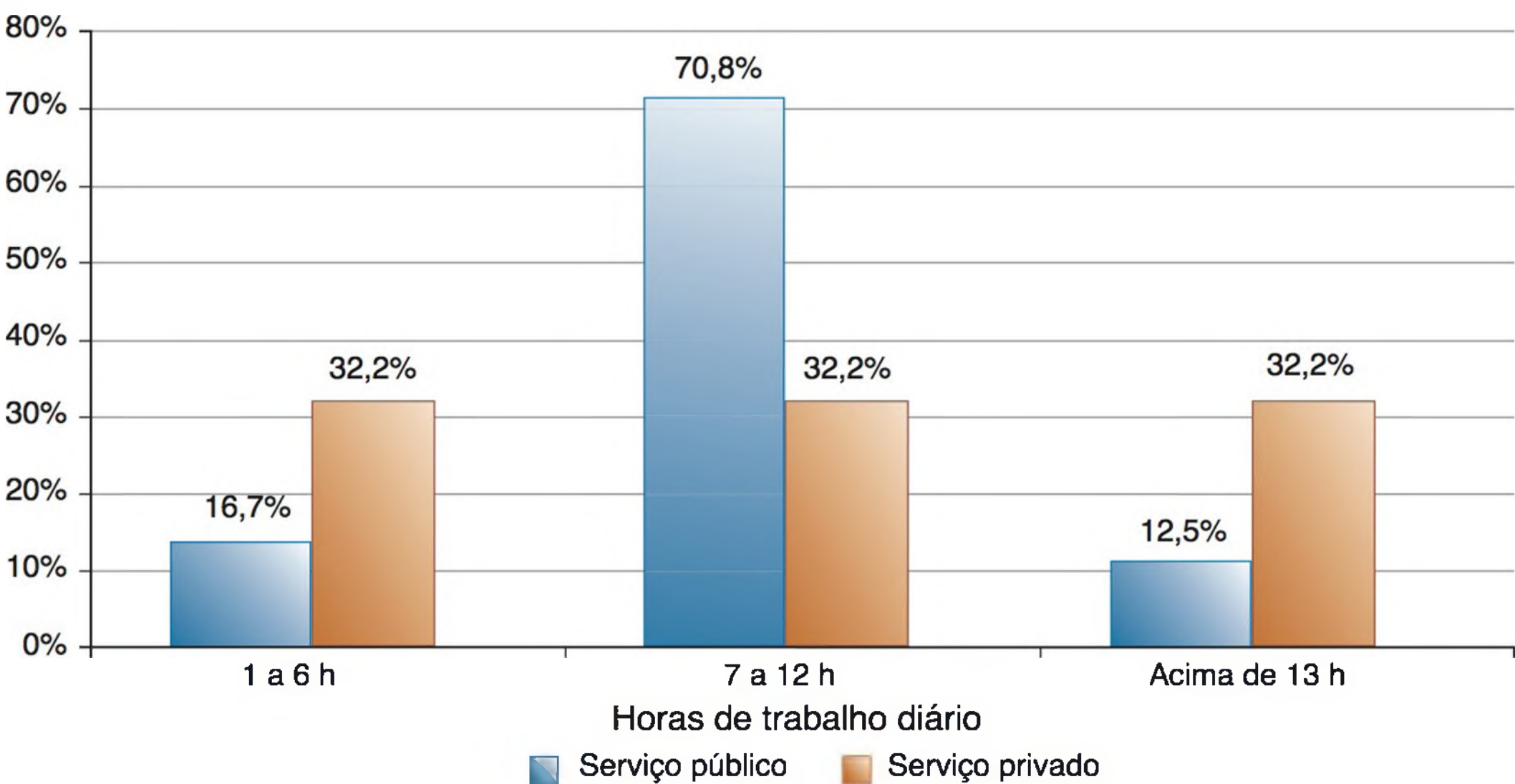


Figura 17.2 Distribuição de plantonistas, segundo o número de horas diárias trabalhadas nos serviços públicos e privados. Trabalho de pesquisa sobre o tema Avaliação do perfil profissional e do conhecimento/aplicação dos princípios éticos pelos médicos emergencialistas em serviços de saúde da rede pública municipal e hospitalar com apoio do Cremesp, realizado em 2008 pela autora do capítulo.

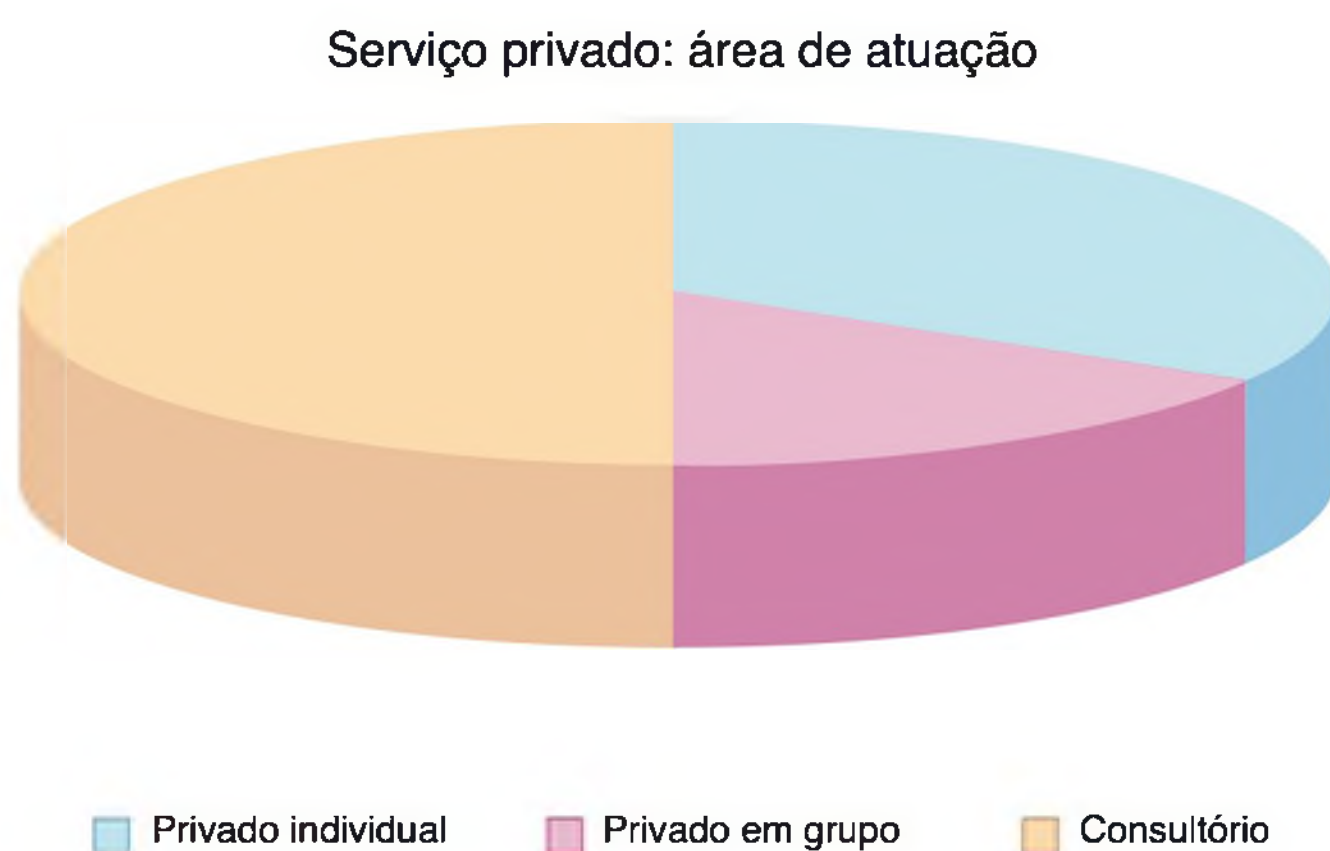


Figura 17.3 Distribuição dos plantonistas que trabalham no serviço privado, de acordo com o tipo de trabalho. Trabalho de pesquisa sobre o tema *Avaliação do perfil profissional e do conhecimento/aplicação dos princípios éticos pelos médicos emergencialistas em serviços de saúde da rede pública municipal e hospitalar* com apoio do Cremesp, realizado em 2008 pela autora do capítulo.

iguais. Para efeito de nomenclatura, sempre trataremos a média aritmética simples ou ponderada simplesmente por média

- **Mediana:** ocupa a posição central dos dados ordenados, é o valor “do meio” de um conjunto de dados, quando dispostos em ordem crescente ou decrescente; é o valor que deixa metade dos dados abaixo e metade acima dele. Se o número de observações for par, a mediana será a média aritmética dos dois valores centrais
- **Moda:** é o valor mais frequente no conjunto de dados; representa a maior frequência em um conjunto de observações individuais. Para dados agrupados, temos a classe modal. Em alguns casos, pode haver mais de uma moda, como uma distribuição bimodal, trimodal etc.

Medidas de dispersão

Quase nunca uma única medida é suficiente para descrever de modo satisfatório um conjunto de dados. Torna-se, então, necessário estabelecer medidas que indiquem o grau de dispersão em relação ao valor central. As medidas de tendência central fornecem informações valiosas, mas, em geral, não são suficientes para descrever e discriminar diferentes conjuntos de dados. As de dispersão ou variabilidade permitem visualizar a maneira como os dados espalham-se (ou concentram-se) em torno do valor central. Para mensurarmos esta variabilidade, utilizamos as seguintes estatísticas:

- **Amplitude total:** é a diferença entre o maior e o menor valor do conjunto de dados
- **Distância interquartílica:** é a diferença entre o terceiro e o primeiro quartil de um conjunto de dados. O primeiro quartil é o valor que deixa um quarto dos valores abaixo e três quartos acima dele. O terceiro quartil é o que deixa três quartos dos dados abaixo e um quarto acima dele. O segundo quartil é a mediana. (O primeiro e o terceiro quartis fazem o mesmo que a mediana para as duas metades demarcadas pela mediana p. ex., quando se discute o *boxplot*)
- **Desvio médio:** é a diferença entre o valor observado e a medida de tendência central do conjunto de dados
- **Variância:** é a medida de um desvio quadrático médio do conjunto de dados. Sua unidade é o quadrado da unidade dos dados. Fórmula:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

- **Desvio padrão:** é raiz quadrada da variância e sua unidade de medida é a mesma que a do conjunto de dados. Fórmula:

$$s = \sqrt{s^2}$$

- **Coefficiente de variação:** é a medida de variabilidade relativa, definindo-se como a razão percentual entre o desvio

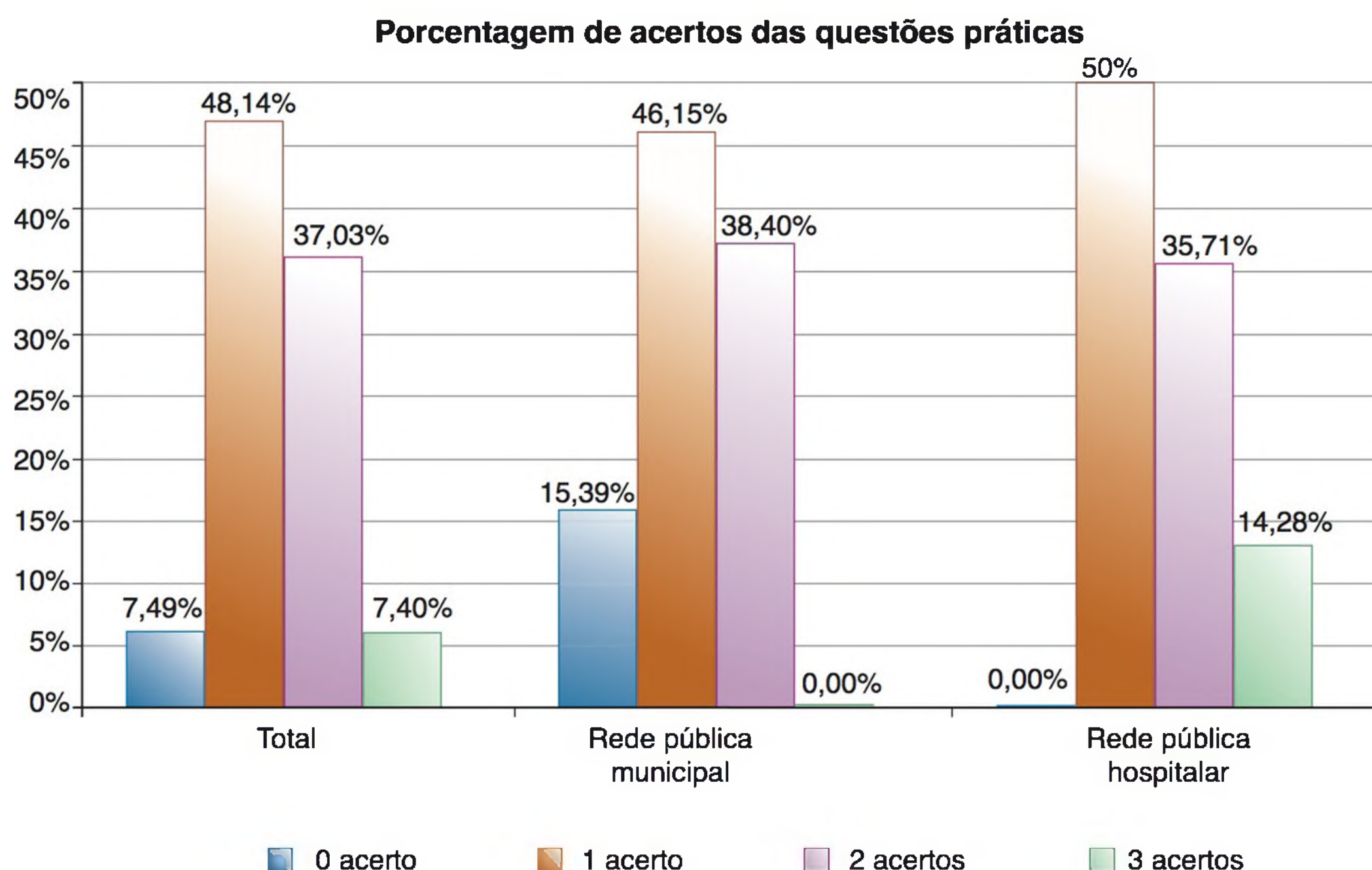


Figura 17.4 Distribuição dos plantonistas sobre o desempenho nas questões práticas em ambas as unidades de saúde do estudo. Trabalho de pesquisa sobre o tema *Avaliação do perfil profissional e do conhecimento/aplicação dos princípios éticos pelos médicos emergencialistas em serviços de saúde da rede pública municipal e hospitalar* com apoio do Cremesp, realizado em 2008 pela autora do capítulo.

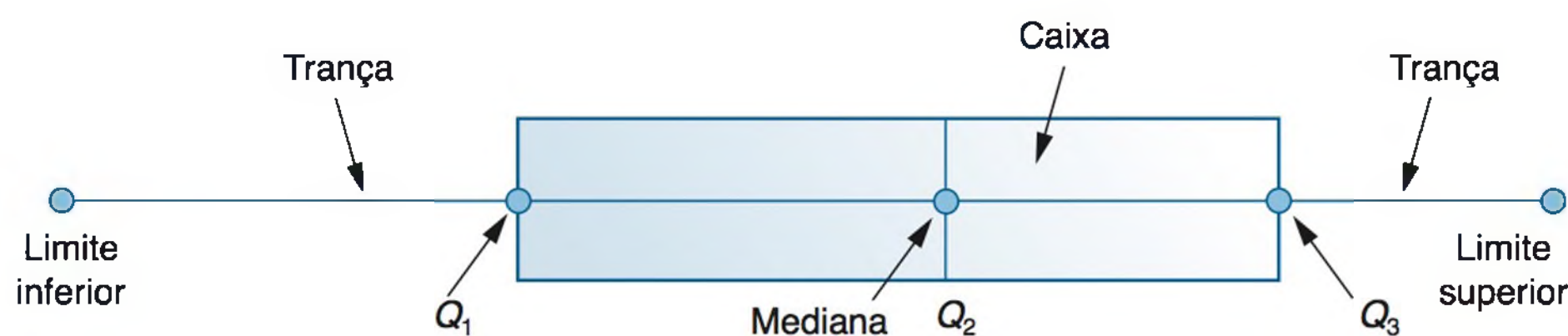


Figura 17.5 Características importantes do *boxplot*.

padrão e a média, e, assim sendo, uma medida adimensional expressa em percentual. Fórmula:

$$cv = \frac{s}{\bar{x}}$$

Boxplot

O *boxplot* é um gráfico que identifica os pontos aberrantes em uma amostra e realça características importantes. Tanto a média quanto o desvio padrão podem não ser medidas adequadas para representar um conjunto de valores, uma vez que são afetados, de forma exagerada, por valores extremos. Além disso, apenas com estas duas medidas, não temos ideia da assimetria da distribuição dos valores. A fim de solucionar esses problemas, utiliza-se o *boxplot*. Para construí-lo, desenha-se uma “caixa” com o nível superior dado pelo terceiro quartil (Q3) e o nível inferior pelo primeiro quartil (Q1). A mediana (Q2) é representada por um traço na vertical no interior da caixa e colocam-se segmentos de reta até os valores máximo e mínimo, que não sejam discrepantes. O critério para decidir se uma observação é discrepante pode variar. Por ora, chamaremos de discrepante os valores maiores do que $Q3 + 1.5 \cdot (Q3 - Q1)$ ou menores do que $Q1 - 1.5 \cdot (Q3 - Q1)$.

O *boxplot* fornece informações sobre posição, dispersão, assimetria, caudas e valores discrepantes. Veja, na Figura 17.5, as principais características do *boxplot*.

Gráfico de linha ou sequência

Adequado para apresentar observações medidas ao longo do tempo, o gráfico de linha ou sequência enfatiza sua tendência ou sua periodicidade em intervalos iguais. Os dados espalham-se ao longo do eixo horizontal, e todos os dados de valores são distribuídos igualmente ao longo do eixo vertical. Importante ressaltar que ele não enfatiza a quantidade de

mudanças ao longo do período, mas, sim, o fluxo de tempo e a taxa de mudança (Figura 17.6).

Polígono de frequências

Define-se o gráfico polígono de frequência como um gráfico de linha, onde os pontos a serem conectados pela linha são os pontos médios dos intervalos de classe para as abscissas com as correspondentes frequências para as ordenadas. O polígono de frequência também é estruturado a partir da tabela de frequência, semelhante ao histograma, mas construído desde os pontos médios das classes. As áreas dos retângulos são proporcionais às frequências, e o polígono utiliza os pontos médios das classes.

Gráfico de ogiva

Os gráficos chamados de ogivas correspondem a um polígono de frequências acumuladas, nas quais estas frequências são localizadas sobre perpendiculares levantadas nos limites inferiores ou superiores das classes, dependendo se a ogiva representar essas frequências acumuladas.

O processo de construção é o mesmo usado para o gráfico em linhas. Este gráfico é útil para verificar quantos elementos da amostra estão abaixo de uma determinada medida.

Diagrama de dispersão

O diagrama de dispersão é um gráfico cujos pontos no espaço cartesiano XY são usados para descrever o comportamento conjunto de duas variáveis quantitativas medidas em cada elemento do conjunto de dados. Cada ponto do gráfico representa um par de valores observados, sendo utilizado, especialmente, para visualizar a relação/associação entre duas variáveis. É útil também para comparar o efeito de dois tratamentos no mesmo indivíduo e verificar o efeito tipo antes/depois de um tratamento (Figura 17.7).

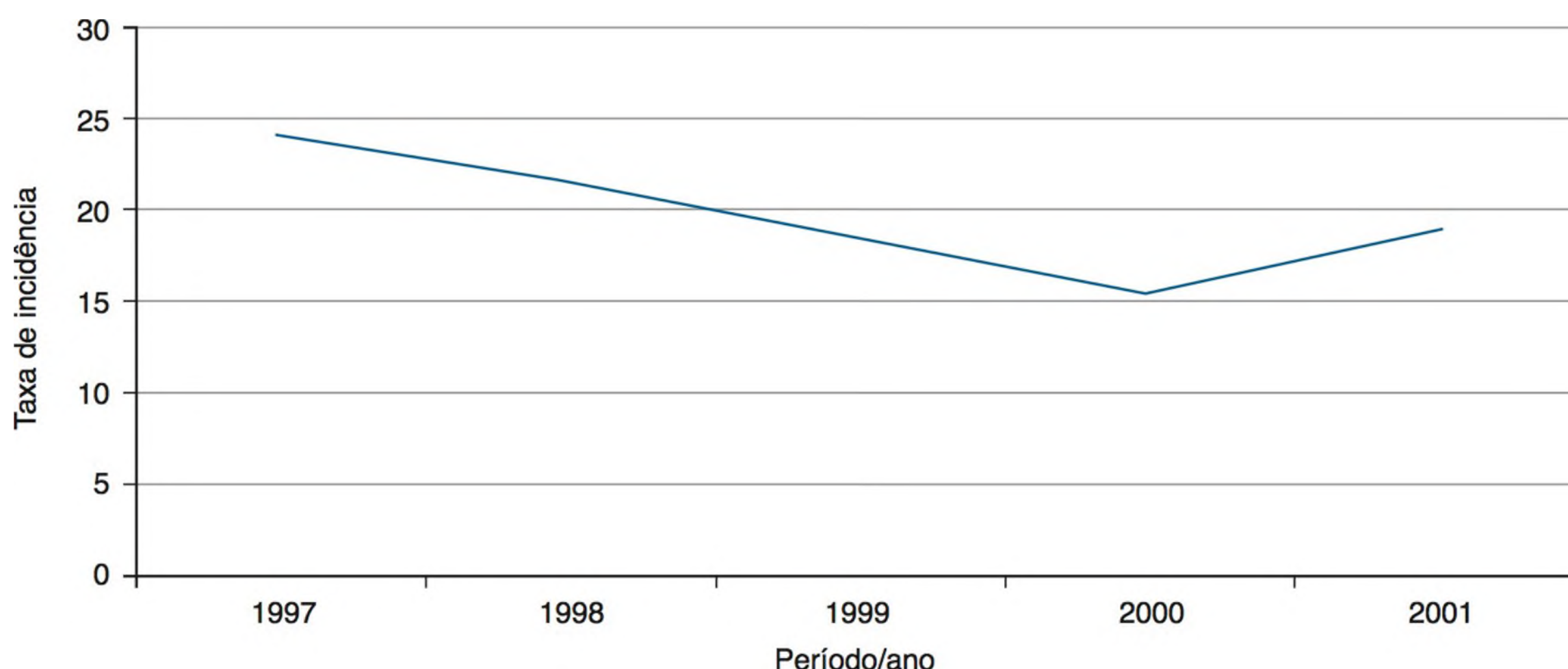


Figura 17.6 Taxa de incidência padronizada (por 100.000 habitantes) de câncer de pele não melanoma em homens e mulheres na Bahia.

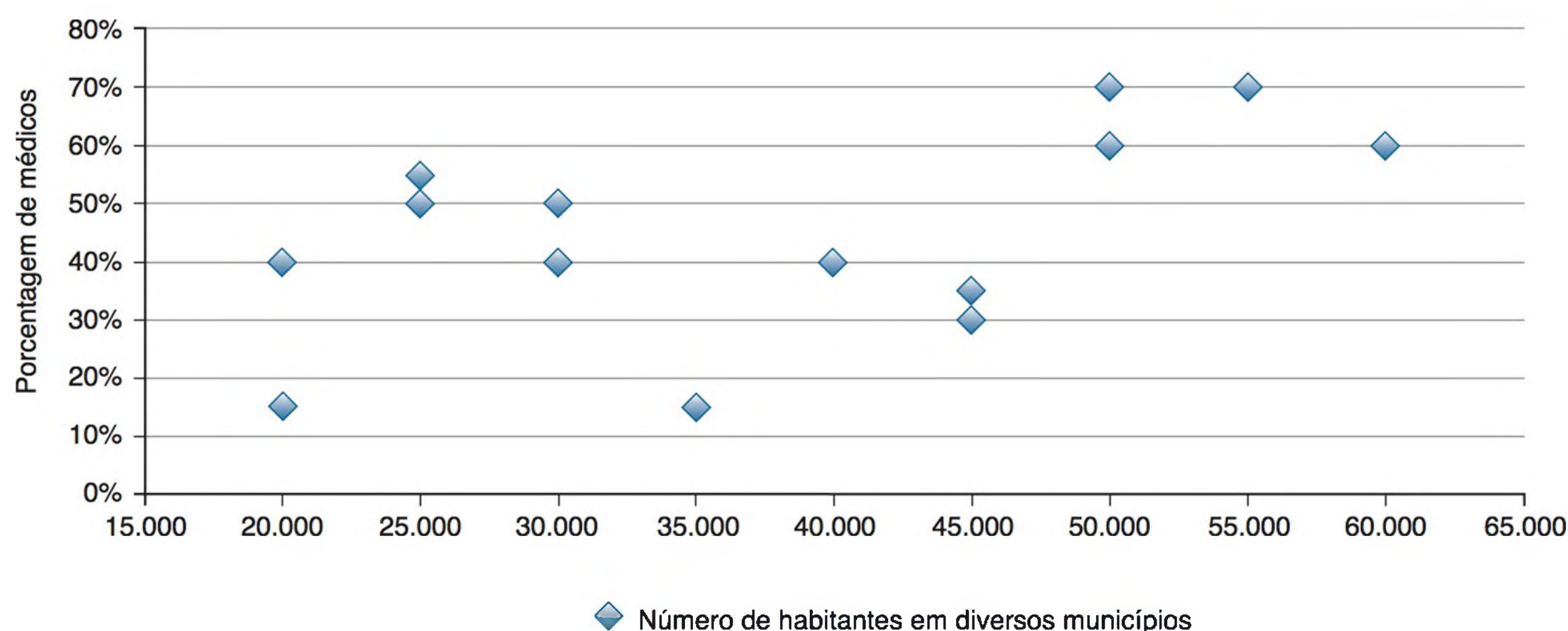


Figura 17.7 Número de médicos por população em diferentes cidades.

► Conclusão

A pesquisa clínica busca desenvolver meios diagnósticos e terapêuticos medindo associações, ou relações de causa/efeito, entre um fator em estudo e um desfecho clínico, nas quais o fator é sintoma, sinal propedêutico, teste laboratorial, exame de imagem ou tratamento e o desfecho clínico é o reconhecimento de doença, cura, morte ou limitação. Os desenhos de estudo na área clínica apresentam quatro enfoques principais: diagnóstico, prognóstico, terapêutico, dano/etiológico. Experimentos em animais, estudos anatômicos, fisiológicos, genéticos, farmacológicos, análises econômicas são necessários à formação básica do médico, no entanto, não colaboram diretamente para a tomada de decisão clínica.

A aplicação de métodos epidemiológicos à prática médica trouxe aos investigadores bases matemáticas e estatísticas associadas à metodologia de prevenção, viés ou *bias* (pode ser definido como um erro que, sistematicamente, distorce os resultados em um dado sentido, ao contrário do erro aleatório, que ocorre em qualquer sentido) permitindo conclusões progressivamente mais confiáveis.

Atualmente, o processo saúde-doença responde pela grande cisão da epidemiologia moderna nas modalidades social e clínica. Esta é importante em métodos aplicáveis à prática clínica; e a primeira, a ciência que responde às demandas da medicina preventiva e promoção da saúde com a teoria da multicausalidade das doenças e as necessárias intervenções socioeconômicas para redução da pobreza, melhoria das condições de vida e saneamento do meio ambiente.

Boa parte do desenvolvimento da epidemiologia como ciência teve por objetivo a melhoria das condições de saúde da população humana. Isso demonstra o vínculo indissociável da pesquisa epidemiológica com o aprimoramento da assistência integral à saúde.

Neste capítulo, procuramos abordar alguns conceitos básicos da epidemiologia e estatística clínica, colocando-os no contexto da prática médica. A aplicação destes conceitos é múltipla e pretende tornar o ato médico mais objetivo e científico. Embora a vivência do médico e sua experiência diagnóstica sejam imprescindíveis a uma boa prática da medicina, apenas estes atributos não são suficientes para oferecer o máximo do conhecimento atualmente disponível. Bons médi-

cos combinam a competência clínica com a melhor evidência externa científica disponível, na tomada de decisões sobre seus pacientes. Portanto, a aplicação dos princípios epidemiológicos, no contexto clínico, proporciona decisões diagnósticas e terapêuticas, mais confiáveis, efetivas e seguras.

► Bibliografia

- Almeida FN. A clínica, a epidemiologia e a epidemiologia clínica. *Physis*, 1993; 3:35-53.
- Almeida FN, Rouquayrol MZ. Introdução à epidemiologia moderna. Salvador, Coopmed/APCE/Abrasco, 1992.
- Almeida FN. A clínica e a epidemiologia. Salvador, APCE-Abrasco, 1992.
- Almeida FN. Epidemiologia sem números. Rio de Janeiro: Campus, 1988.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
- Arouca ASS. *O dilema preventivista: contribuição para compreensão e crítica da medicina preventiva*. Tese de doutoramento, Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1975.
- Bernardo WM, Nobre MC. Prática clínica baseada em evidência. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 238.
- Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: parte II – buscando as evidências em fontes de informação. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 Jan-Fev;50(1):104-8.
- Breilh J. Epidemiologia: economia, política e saúde. São Paulo: Unesp; 1991.
- Buck C, Llopis A, Najera E, Terris M. *El Desafío de la Epidemiología*. OPS Publicación Científica 505, Washington D.C: Pan American Health Organization, 1988.
- Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 5ª ed. São Paulo: Saraiva, 2002.
- Buss PM. “Uma introdução ao conceito de promoção da saúde”. In: Czeresnia D, Freitas CM (orgs). *Promoção da saúde: conceitos, reflexões, tendências* Rio de Janeiro, Fiocruz, 2003.
- Callegari JSM. Bioestatística – princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 255.
- Canner PL. Monitoring clinical trial data for evidence for adverse or beneficial treatment effects. In: Boissel IP, Klimt CR (Eds.), *Multi Centre Controlled Trials. Principles and Problems*, Paris: Inserm, 1979.
- Carvalho AI. Da Saúde Pública às Políticas Saudáveis – Saúde e Cidadania na Pós-modernidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, 1996. 1(1): 104-21.
- Chalmers I, Altman DG. *Systematic review*. London, BMJ Publishing Group, 1995; 117.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: Random reflections on Health Services. The Nuffield Provincial Hospital Trust, 1972.
- Costa NR, Ribeiro JM, Silva PLB, Melo MC. (2001) “O desenho institucional da reforma regulatória e as falhas de mercado no setor saúde” In: RAP – Revista de Administração Pública, 2001. vol 35 (2) 193 – 228.
- Czeresnia D. Do Contágio à Transmissão: ciência e cultura na gênese do conhecimento epidemiológico. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997.

- Czeresnia D. "The Concept of Health and the Difference Between Promotion and Prevention". In: *Cadernos de Saúde Pública*, v.15 (4), p. 701-710, 1999.
- Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratio mislead? *Br Med J* 1998; 316: 989-1.
- Duncan BB, Schmidt MI. Medicina embasada em evidências. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina ambulatorial, condutas clínicas em atenção primária*. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 1996; 7-10.
- Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina ambulatorial, condutas clínicas em atenção primária*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996; 854.
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Jama*. 1992;268:2420-5.
- Feinstein AR. Clinical biostatistics XIV. The purposes of prognostic: stratification- *Clin Pharmacol Ther*, 13: 285-299, 1972.
- Feinstein AR. Compliance bias and the interpretation of therapeutic trials. In: Haymes RB, Wayne TR, Sackett D. (Eds.), *Compliance in Health Care*. The John Hopkins University Press, 1979.
- Feinstein AR. Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research. Philadelphia: Saunders, 1985, 812 p.
- Flaynes RB, Dantas R. Patient compliance and the conduct and interpretation of therapeutic trials. *Control Clin. Trials*, 8. 12 a 19, 1987.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end-points in clinical trials: Are we being misled? *Ann Int Med* 1996; 125: 605-13.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. "Frecuencia". En: *Epidemiología clínica, aspectos fundamentales*. Barcelona: Masson-Wiliams & Wilkins, 1998. p. 43-95.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica*. Elementos essenciais. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica. Bases científicas da conduta médica*. 3ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 1996; 281.
- Foucault M. *O nascimento da clínica*. Rio de Janeiro: Forense-Universitária, 1977.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL – *Fundamentals of Clinical Trials*. 3ª ed. St Louis: Mosby, 1996.
- Goldberg M. 1982. Cet obscur objet de l'épidémiologie. *Sciences Sociales et Santé*, 1982. 1:55-110.
- Granda E, Breilh J. Investigação da saúde na sociedade: guia pedagógico sobre um novo enfoque do método epidemiológico. BR, SP, Cortez Ed, Instituto de Saúde/SP, Abrasco, 1989.
- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC *et al*. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1995 Dec 13;274(22):1800-4.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention A. Are the results of the study valid. *Jama* 1993; 270: 2.598 a 601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Vook DJ, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients. *Jama* 1994; 271: 69-63.
- Haynes RB. Loose connections between peer-reviewed clinical journals and clinical practice. *Ann Intern Med* 1990; 113: 724-8.
- Haynes RB. Some problems in applying evidence in clinical practice. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703:210-24.
- Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature, VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *Jama* 1995; 274: 570-4.
- Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little Brown, 1987. 44.
- Hill AB – *Principles of Medical Statistics*. 9ª ed. New York: Oxford University Press, 1971.
- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. III. How to use na article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *Jama* 1994; 271: 389-91.
- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. III. How to use na article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients. *Jama* 1994; 271: 703-7.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1982.
- Kloetzel K. Raciocínio clínico. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina ambulatorial, condutas clínicas em atenção primária*. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 46-51; 2004.
- Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials*, 2: 93, 1981.
- Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *Jama* 1994; 272: 234-7.
- Leavell S, Clark EG. *Medicina preventiva*. SP: McGraw-Hill, 1976.
- Lillienfeld AM, Lillienfeld DE. *Foundations of Epidemiology*. Nova York: Oxford University Press, 1980.
- MacMahon B, Pugh TF. *Principios y métodos de Epidemiologia*. México. La Prensa Médica Mexicana, 1975.
- MacMahon B, Trichopoulos B. Medidas de la frecuencia de las enfermedades. In: *Epidemiología*. Madrid: Marban, 2001. p. 43-63
- Magalhães MN, Lima ACP. *Noções de probabilidade e estatística*. 6ª ed. São Paulo: Edusp. 2004. 392 p.
- Mendes GRB. Reflexão sobre a articulação entre a investigação epidemiológica e a prática médica a propósito das doenças crônicas degenerativas. In: Costa DC (org.). *Epidemiologia. Teoria e objeto*. 1990. pp 39-86, São Paulo: Hucitec/Abrasco.
- Ministério da Saúde. *Anais da VIII Conferência Nacional de Saúde*. Brasília: MS, 1986.
- Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Systematic reviews: a cross-sectional study of location and citation counts. *BMC Medicine* 2003, 1:2.
- Moreno AA, Lopez MS, Corcho BA. Principales medidas en epidemiología. *Salud pública Méx*, July/Aug. 2000, vol. 42, nº.4, p. 337-348.
- Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evicence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-2.
- Nichols E. La necesidad de contar com normas. In: Organización Panamericana de la Salud Prevención Clínica: guía para médicos. Washington, D.C.: OPS Publicación científica, 1998. 568:37-54.
- Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1 – well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras*. 2003 Oct-Dec;49(4):445-9.
- Nunes ED. Saúde coletiva: história e paradigmas. *Interface – Comunicação, Saúde e Educação*, 1998. 3:107-16.
- Organización Mundial Salud Preparacion de indicadores para vigilar los progresos realizados em logro de La Salude para todos em El ano 2000. Ginebra, OMS, 1981.
- Parmenter TR. The use of quality of life as a construct for social and health policy development. In: Renwick R, Brown I, Nagler M (org.). *Quality of life in health promotion and rehabilitation*. London: SAGE Publications, 1996, 89 – 103.
- Pereira MG. *Epidemiologia, teoria e prática*. Rio de Janeiro, Guanabara Koo-gan, 2005.
- Rouquayrol MZ, Almeida FN. *Epidemiologia e Saúde*. Rio de Janeiro: ME-DSI, 2003.
- Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company.
- Ruiz A, Morillo LE. Medidas de asociación, de frecuencia y de impacto. In: *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada*. Bogotá: Editorial Médica Internacional Ltda., 2004. p. 181-94.
- Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 61-6.
- Sackett DL. Bias in analytic research. *J. Chron. Dis.*, 1979; 32: 51-63.
- Sackett DL. On the evaluation of health services. In: *Preventive Medicine and Public Health*. 11ª ed., New York: Appleton-Century-Crofts, 1980.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Sackett DL, Rosenberg WMC. The need evidence-based medicine. *JR Soc Med* 1995; 88: 620-4.
- Sackett DL, Straus S, Richardson S *et al*. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. 2ª ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyatt GH. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2ªed. Boston: Little Brown, 1992.
- Sartwell PE. Retrospective studies: A review for the clinician. *Ann. Intern. Med.*, 81: 381, 1974.
- Schmidt MI, Duncan BB. Bases clínico-epidemiológicas das condutas clínicas. In Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ: *Medicina ambulatorial, condutas clínicas em atenção primária*. Porto Alegre: ArtMed, 1995; 35-43.
- Schmidt MI, Duncan BB. O método epidemiológico na conduta e na pesquisa clínica. In: Rouquayrol MZ. *Epidemiologia e saúde*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993; 183-207.
- Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. Belo Horizonte, UFMG: Coopmed Editora Médica, 1999. 300p.
- Stachenko S. Normas preventivas: su función en la prevención clínica y en La promoción de la salud. In: Organización Panamericana de la Salud *Prevención Clínica: guía para médicos*. Washington, D.C.: OPS Publicación científica, 1998. n. 568. 13-20.
- Tierney JLM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current medical diagnosis and treatment*. 35ª ed. London, Prentice Hall International, 1996; 1.522.
- Tugwell P, Bennet KJ, Sackett D, Haynes B. Relative risks, benefits and costs of intervention. In: Warren K, Mahmoud AAF (Eds.). *Tropical and Geographical Medicine*, 1984.

18

Pesquisa Clínica

Ricardo Vila

- Introdução, 162
- Breve histórico da pesquisa, 162
- ICH/GCP, 162
- Definições de pesquisa clínica, 164
- Estudos clínicos e os cosmecêuticos, 165
- Regulamentação dos estudos com cosmecêuticos no Brasil e no mundo, 165
- Conclusão, 166
- Bibliografia, 166

► Introdução

O desenvolvimento de métodos para mensurar a eficácia e a segurança de cosmecêuticos tem sido conduzido pelo aumento da pressão da indústria cosmética e farmacêutica em apresentar evidências sólidas para suportar os benefícios promovidos por estes produtos. Benefícios associados à melhora das linhas de expressão, por exemplo, são minuciosamente estudados e comprovados em resposta aos órgãos regulatórios e ao mercado cosmético em geral.

É consenso mundial que o guia ICH/GCP (International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use and good clinical practices guidance) é perfeitamente aplicável aos estudos clínicos com produtos cosmecêuticos envolvendo humanos. No Brasil, por exemplo, o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos desenvolvido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2003 já determina que qualquer estudo com cosmético/cosmecêutico siga as normas de ICH/GCP, assim como a Declaração de Helsinque. A utilização do guia ICH/GCP garante, além da qualidade do produto estudado, a potencialização do grau de confiança dos usuários e prescritores, em relação aos atributos descritos no rótulo.

A indústria farmacêutica tem uma longa tradição em seguir rigorosamente os guias ICH/GCP, porém, manter e estabelecer este grau de qualidade por parte de empresas que produzem cosmecêuticos sempre acarretará elevados investimentos. Atualmente, considerando-se o alto nível de tecnologia empregado na formulação destes produtos, torna-se cada vez mais importante assegurar o mesmo nível em relação aos investimentos em estudos clínicos.

Este capítulo abrangerá estudos clínicos realizados com uma classe importante de produtos presentes no mercado: os cosmecêuticos. Apesar de esta categoria não ser oficialmente reconhecida pela maioria dos órgãos regulatórios internacionais, ela enquadra-se dentro de nossa proposta de discussão deste capítulo, pois agrupa produtos destinados a condições específicas da pele cujo efeito estético pode trazer benefícios importantes para o consumidor, e, obrigatoriamente, os benefícios devem ser muito bem aferidos por meio de estudos clínicos.

► Breve histórico da pesquisa

Estudos clínicos são aplicados para testar novos medicamentos ou terapias em voluntários humanos. Hoje em dia, realizam-se tais investigações utilizando-se protocolos que considerem padrões de segurança e cuidados com o paciente, além de um delineamento que permita resultados interpretativos. Entretanto, o histórico mostra claramente que o bem-estar do paciente não foi sempre prioridade.

James Lind é considerado por muitos pesquisadores o pai da pesquisa clínica, já que foi o primeiro a utilizar grupos controle de pacientes em experimentos. A bordo do navio *Salisbury*, em 1747, Lind observou e documentou o fato de que frutas cítricas na dieta dos marinheiros poderiam prevenir o escorbuto. Todos os pacientes com escorbuto receberam a mesma dieta, porém esta foi suplementada por diferentes itens, incluindo cidra, elixir de vitriol, vinagre, água do mar, noz-moscada, laranja e limão. Em seis dias somente, aqueles que receberam frutas cítricas estavam prontos para retornar

ao trabalho. Apesar do resultado, Lind hesitou em recomendar o uso de laranjas e limões na dieta dos marinheiros, pois eram itens muito caros na época. A introdução destes itens ocorreu quase 50 anos depois e rendeu aos marinheiros britânicos o apelido de “bebedores de limão”.

A ética na condução dos estudos tem se tornado uma preocupação cada vez maior na comunidade médica, resultando em regulamentos rígidos que garantam a segurança do sujeito de pesquisa. A descoberta de atrocidades, como as cometidas por médicos nazistas que realizavam experimentos com gêmeos a fim de determinar o progresso de uma doença injetando o patógeno em um dos irmãos e mantendo o outro irmão sadio como forma de controle, levantou importantes discussões de como um experimento pode ser antiético e desumano, apesar de fornecer informações científicas. Tais estudos não são mais tolerados e, por isso, há regulamentos que garantem a integridade do sujeito de pesquisa e que exista um balanço entre o progresso médico e a segurança do paciente.

Outro marco importante no histórico da pesquisa clínica foi o caso da talidomida. Comercializou-se o medicamento com a indicação de tratar náuseas de gestantes, porém se observou o nascimento de grande número de crianças com malformação dos membros. A descoberta, no início da década de 1960, de que a talidomida era teratogênica resultou em regulamentos sobre testes de segurança e eficácia dos medicamentos e deu início ao desenvolvimento da farmacovigilância.

No Brasil, por exemplo, as legislações específicas para pesquisa clínica tiveram seu marco com a publicação da Resolução nº 1 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) no Diário Oficial da União em 1988 aprovando as normas de pesquisa em saúde. Nesse regulamento, o CNS já requeria aprovação ética para a realização de ensaios clínicos. Esta pode ser classificada como um importante início para a publicação de diversas outras legislações relacionadas.

No entanto, essa resolução foi revogada pela Resolução 196/1996, considerada mais completa, conseguindo estabelecer de forma mais clara os requisitos para que sejam realizadas pesquisas clínicas de produtos de saúde em seres humanos. Nesta resolução, ficou definida a criação dos Comitês de Ética locais em Pesquisa (CEP) e determinou-se a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) com a função de coordenar e supervisionar os CEP.

A existência de uma regulamentação sólida atraiu o interesse da indústria farmacêutica, determinando o Brasil como um local para realização de estudos clínicos com novos medicamentos. Surgiram regulamentações atualizadas do CNS desde 1996, as quais têm contribuído para que o Brasil siga com um dos mais importantes polos de pesquisa clínica na América Latina e no mundo. Essa evolução está bem representada na Figura 18.1, na qual se verifica um aumento expressivo na quantidade de estudos conduzidos no Brasil e registrados no *site* www.clinicaltrials.gov.

O ano de 2005, em especial, representa o importante início do Brasil no cenário da pesquisa clínica. Somente em tal ano foram registrados mais estudos (182 estudos) do que a soma dos quatro anos anteriores (123 estudos).

► ICH/GCP

A boa prática clínica (GCP, do inglês *good clinical practice*) é um padrão de qualidade para a condução de estudos

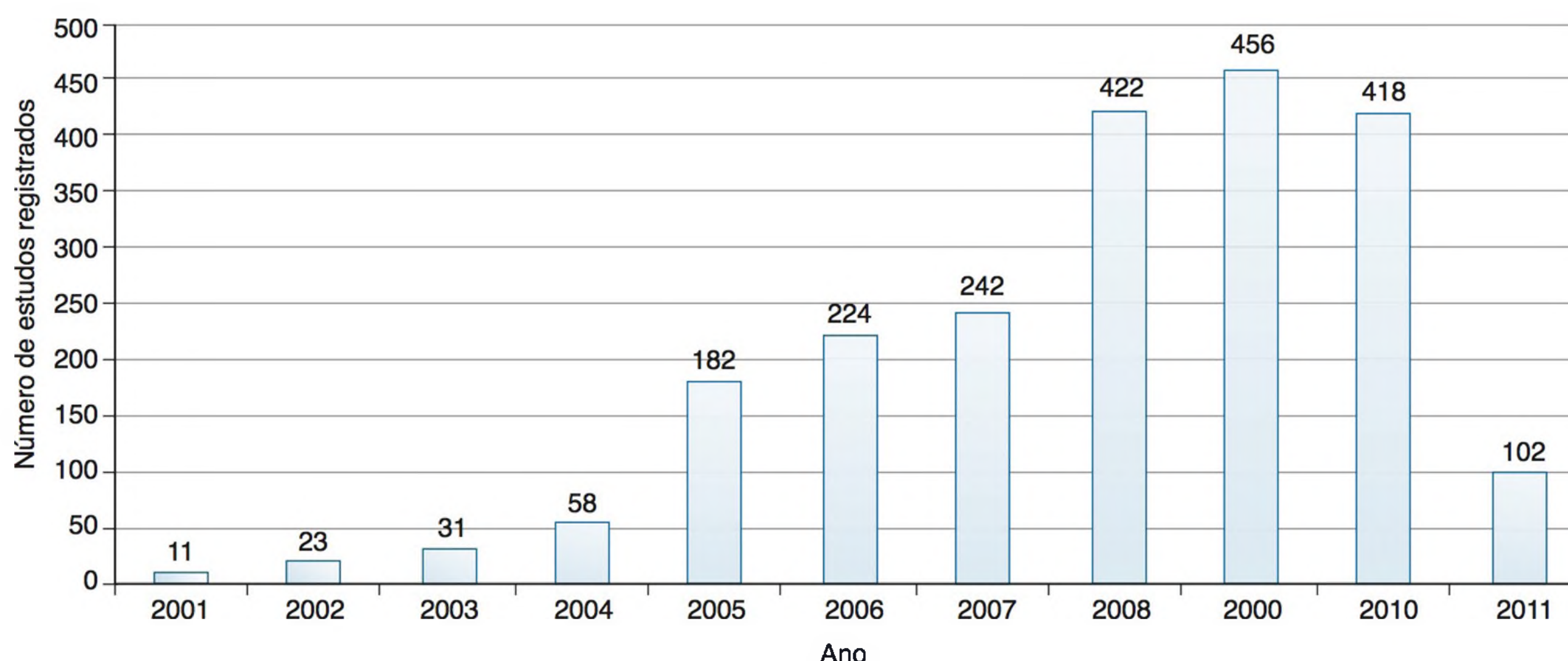


Figura 18.1 Evolução dos registros anuais de estudos clínicos no Brasil (dados até 31 de março de 2011). Fonte: clinicaltrials.gov.

clínicos. A aderência a esse padrão garante que os indivíduos participantes de um estudo clínico tenham seus direitos a segurança e bem-estar protegidos de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. O manual de boas práticas da Conferência Internacional de Harmonização (ICH, do inglês *International Conference on Harmonization*) tem como objetivo fornecer um padrão unificado e deve ser seguido sempre que forem gerados dados de estudos clínicos. Os princípios deste manual também devem ser aplicados a outras investigações clínicas que impactem na segurança e no bem-estar do sujeito de pesquisa, sendo que os cosmeceuticos podem ser incluídos nesta categoria. Os principais pontos das boas práticas de pesquisa clínica estarão presentes nesta seção em forma de perguntas e respostas para que se tornem mais didáticos e fáceis de ler. É importante ressaltar que qualquer estudo clínico deve ser norteado sempre na segurança dos indivíduos da pesquisa e que todas as informações estejam muito bem documentadas e sejam rastreáveis.

A Declaração de Helsinque é o conjunto de princípios éticos para a comunidade médica. É um documento considerado como alicerce para a ética da pesquisa com humanos, cujas linhas gerais estão representadas na Tabela 18.1.

■ Como é possível trabalhar de acordo com as boas práticas clínicas?

Inicialmente, convém ter um grupo de trabalho qualificado cuja cultura de treinamento esteja disseminada e obter o consentimento de todos os sujeitos participantes da pesquisa antes de qualquer procedimento. Também é importante arquivar apropriadamente as informações, mantendo-as confidenciais, e implementar sistemas de qualidade.

■ Quem são os responsáveis por estas atividades?

Todos são responsáveis por manter a qualidade de um estudo e garantir que este seja realizado dentro das normas estabelecidas por este guia e também pelas legislações locais. Cada integrante da equipe tem determinadas responsabilidades, porém o investigador principal é o responsável pela con-

dução do estudo no centro. Suas responsabilidades podem ser descritas da seguinte maneira:

- Garantia de que o estudo seja conduzido de acordo com o protocolo e os requerimentos regulatórios
- Garantia de que a proteção dos direitos do indivíduo e sua segurança sejam preservadas, assim como o termo de consentimento seja assinado
- Controle dos medicamentos em estudo
- Manutenção dos arquivos
- Equipe adequada
- Cuidados médicos dos participantes
- Comunicação com o Comitê de Ética
- Cumprimento do protocolo
- Randomização.

■ Como essas práticas são controladas?

Todos os estudos clínicos, assim como o local onde estes são realizados, podem ser auditados a qualquer momento, pelo patrocinador do estudo ou pela autoridade regulatória. Além deste evento, os patrocinadores contam com profissionais (monitores) que realizam visitas para acompanhar todo

Tabela 18.1 Linhas gerais da Declaração de Helsinque.

Na pesquisa, o bem-estar do indivíduo vem antes do interesse da sociedade e da ciência
População vulnerável requer tratamento especial (p. ex., deficientes físicos ou mentais)
Procedimentos experimentais precisam estar detalhados no protocolo e este submetido à revisão por um comitê
Os investigadores devem fornecer informações sobre a pesquisa (especialmente eventos adversos) para um comitê de ética
Avaliação dos riscos e benefícios antes da condução do estudo
Os indivíduos devem ser informados que são voluntários e caso não tenham condição de consentir por si mesmo, um representante autorizado deve consentir em seu lugar
O termo de consentimento precisa ser documentado
O indivíduo tem o direito de proteger sua integridade.

o andamento do processo, assim como orientar e treinar a equipe envolvida no estudo.

Em uma visita de auditoria realizada por autoridades regulatórias, o centro de estudo deve estar preparado para os seguintes questionamentos: documento fonte dos participantes de pesquisa, comprovação de que os participantes do estudo realmente estão com a doença a ser tratada, comprovação de que esses atendem aos critérios de elegibilidade e que o protocolo foi precisamente seguido em seu todo e, finalmente, mas não limitando-se a isso, comprovação que todos os eventos adversos foram relatados adequadamente.

É muito importante ressaltar que todas as informações relatadas na ficha do paciente sejam identificadas e rastreadas pelo registro dos documentos fonte. Pode ser classificado como documento o prontuário do paciente, os exames laboratoriais, aqueles realizados com equipamentos ou qualquer outro documento que leve informações para a ficha clínica do paciente. Uma das funções do monitor é verificar se este critério está sendo rigorosamente seguido.

■ O que é um evento adverso?

De acordo com o guia de boas práticas clínicas, um evento adverso é qualquer ocorrência clínica inconveniente, sofrida por um paciente ou indivíduo em investigação clínica com produto farmacêutico e que não apresenta, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Todo evento adverso deve ser registrado e estes dados devem ser informados ao patrocinador do estudo e às autoridades regulatórias.

A adequada coleta destes dados é muito importante para o delineamento do padrão de segurança do produto investigacional. Convém que isso seja levado em consideração, mesmo que tal produto seja de baixo risco (p. ex., um cosmecêutico). A segurança do indivíduo está além da interpretação do potencial de risco do produto investigacional e qualquer informação é importante para definir o grau de segurança do produto.

■ Como as informações devem ser arquivadas?

De acordo com as boas práticas clínicas, é necessário que o investigador mantenha e estabeleça arquivos no início do estudo, sendo que estes devem estar localizados tanto no centro de estudo quanto nas instalações do patrocinador. A conclusão final do estudo só pode ser estabelecida após o monitor ter realizado a revisão dos arquivos do patrocinador e do investigador, confirmando que todos os documentos necessários estão nos arquivos apropriados e atualizados. A descrição dos documentos que devem constar nos arquivos está no guia de boas práticas clínicas, sendo que este pode ser modificado de acordo com os procedimentos operacionais padrão (SOP, do inglês *standard operating procedure*) do patrocinador envolvido na pesquisa, desde que siga os parâmetros mínimos do guia. O investigador deverá disponibilizar estes arquivos e todos os documentos contidos nele para uma eventual auditoria regulatória ou do patrocinador, ou mesmo, durante as visitas de monitoria, razão pela qual mantê-los atualizados é muito importante.

► Definições de pesquisa clínica

Definições de pesquisa clínica podem ser encontradas em diversas legislações de autoridades regulatórias, assim como

muitas publicações especializadas. O órgão regulatório europeu (Emea – *European Medicines Agency*) define a pesquisa clínica como “qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao(s) produto(s) em investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia”. A EMEA deixa claro nessa definição que não apenas medicamentos, e sim, qualquer produto em investigação para avaliar segurança e eficácia devem ser considerados.

Diversos termos norteiam a pesquisa clínica e costumam ser utilizados nos departamentos médicos das indústrias farmacêuticas, nos centros de estudos e nas universidades. A seguir, citaremos alguns de particular importância para o melhor entendimento das atividades desenvolvidas neste importante ramo da medicina.

■ Fases da pesquisa clínica

Existem quatro fases de pesquisa no desenvolvimento de um novo produto e essas estão listadas adiante. Cada uma dessas definições é classificada como funcional, não devendo ser considerada estritamente em ordem cronológica. Muitas vezes, um produto em investigação é avaliado em diferentes fases ao mesmo tempo em distintos estudos clínicos. As definições a seguir baseiam-se em conceitos de estudos clínicos internacionais e variam de acordo com a legislação de cada país. A intenção é ser abrangente e educativo.

- *Estudos fase I*: são aqueles iniciais, conduzidos em voluntários sadios, com intenção de definir a tolerância de determinadas doses de um medicamento ou produto. Podem ser conduzidos em pacientes doentes, porém somente em situações específicas, como, por exemplo, estudos oncológicos. Os estudos de farmacocinética costumam também ser caracterizados nessa fase, assim como os estudos iniciais de segurança de um cosmecêutico, quando este é utilizado pela primeira vez em humanos
- *Estudos fase IIa*: são estudos clínicos piloto para avaliar segurança e eficácia em uma específica população de pacientes que possua uma determinada condição ou doença a ser tratada. O objetivo principal desta fase é avaliar a dosagem do produto em desenvolvimento
- *Estudos fase IIb*: muito mais controlados, estes são realizados também com o propósito de avaliar a segurança e a eficácia em pacientes doentes. Em geral, é mais rigoroso na demonstração de eficácia e segurança e pode fornecer significativa evidência para uma avaliação risco-benefício do produto em desenvolvimento
- *Estudos fase IIIa*: esta fase tem início após demonstrada a eficácia do produto, tratando-se do estudo imediatamente anterior à submissão aos órgãos regulatórios. Conduzidos em pacientes para os quais o medicamento está indicado, estes estudos são muito importantes a fim de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia em um maior número de participantes. São responsáveis por fornecer informações para a bula do produto
- *Estudos fase IIIb*: normalmente conduzidos após submissão aos órgãos regulatórios e antes da comercialização. Costumam complementar dados de estudos anteriores ou são direcionados para fins de *marketing*, por exemplo
- *Estudos fase IV*: estudos pós-registro realizados para fornecer dados adicionais sobre segurança e eficácia do pro-

duto ou do medicamento. Devem necessariamente seguir a indicação da bula, ou seja, a que foi aprovada nos órgãos regulatórios. Caso outra indicação seja pesquisada, obrigatoriamente esse estudo deve ser classificado como fase II e convém seguir regulamentos específicos. Dados de farmacovigilância são coletados nestes estudos, com contribuição significativa para a segurança do produto aos pacientes. São estudos conduzidos com cosmecêuticos e ferramenta de vital importância para os departamentos médico e de *marketing* das empresas que comercializam tais produtos.

Os estudos de eficácia realizados com cosmecêuticos podem ser classificados nas fases IIa, IIb e IIIa. Em geral, determinam se o produto é realmente eficaz para certa função, ao mesmo tempo em que suas segurança e tolerabilidade são também avaliadas. Podemos citar, por exemplo, estudos para avaliação de fator de proteção solar ou mesmo a eficácia de um hidratante de última geração em pacientes com pele sensível.

► Estudos clínicos e os cosmecêuticos

Os cosmecêuticos têm grande potencial quando levamos em consideração a interferência no bem-estar e autoestima das pessoas. Produtos que melhoram o aspecto das pessoas, diminuindo linhas de expressão, controlando oleosidade da pele e promovendo a hidratação contínua ou prolongada desta ou quaisquer outras atribuições, estão a cada ano em maior evidência nas principais indústrias farmacêuticas ou cosmecêuticas.

A presença destes produtos nos consultórios médicos está cada vez mais frequente e a necessidade de estudos clínicos controlados e realizados com qualidade e segurança tornou-se item primordial na divulgação deles. Estudos publicados e revisados por conceituadas revistas tornaram-se um diferencial para produtos, muitas vezes de alto custo, que precisam demonstrar, por meio das mais modernas técnicas existentes, sua eficácia em determinados atributos. Considerando que os produtos estão cada vez mais parecidos em sua eficácia, a utilização de equipamentos sofisticados e precisos torna-se crucial em uma comparação entre produtos concorrentes.

O *site* do Clinicaltrials.gov oferece uma ideia do número de estudos realizados com cosmecêuticos nos últimos anos. Apesar de algumas empresas não disponibilizarem as informações de seus estudos com estes produtos no *site*, essa ferramenta pode ser utilizada como um termômetro do aumento da importância desses estudos para a comunidade médica. Isso porque, além do evidente acréscimo no número de estudos, o Clinicaltrials.gov tradicionalmente sempre abrigou estudos com medicamentos.

Na Tabela 18.2, verifica-se que uma busca no *site*, utilizando o termo *wrinkles* (rugas), retornou com o resultado de 115 estudos. É possível concluir, ao analisarmos a tabela, o crescimento deste número de estudos nos últimos anos, e, por consequência, a importância desses produtos no cenário da pesquisa clínica. Durante 15 anos (entre 1990 e 2005), nenhum estudo foi registrado no *site* Clinicaltrials.gov.

Realiza-se a maioria dessas pesquisas em clínicas dermatológicas especializadas em estudos clínicos, uma vez que a disponibilidade dos equipamentos facilita a avaliação dos voluntários em um mesmo local. É importante ressaltar, também, que cada vez mais os consultórios de dermatologia se preocu-

Tabela 18.2 Evolução do número de estudos realizados mundialmente com cosméticos/cosmecêuticos antirrugas.

Período	Estudos em andamento
2011 (até março)	11
2010	20
2009	37
2008	25
2007	8
2006	7
2005	7
1990-2004	0

pam em estar atualizados com equipamentos que comprovem objetivamente a melhora do estado da pele nas mais diversas indicações/tratamentos de seus pacientes, e, por isso, os estudos clínicos com cosmecêuticos popularizam-se nesses locais.

► Regulamentação dos estudos com cosmecêuticos no Brasil e no mundo

As indústrias cosmética e farmacêutica têm responsabilidade legal de produzir produtos seguros nas condições normais de uso e as exigências variam entre países e regiões. Na Europa, por exemplo, não existe a obrigação de se realizar testes de segurança. Um toxicologista atestando a segurança dos produtos em geral é o suficiente. Nesses casos, os estudos clínicos de eficácia não são uma exigência legal e, por isso, não existem guias a serem seguidos. Excetuam-se a essa regra os filtros solares, que, obrigatoriamente, devem mostrar o fator de proteção UVA e UVB.

Quanto à submissão de documentos a órgãos regulatórios, não há a necessidade do envio de dossiês de eficácia e deve-se manter evidência que justifique a eficácia de seus produtos no caso de alguma exigência. Caso contrário, o produto pode perder esse atributo perante o mercado.

O mesmo se aplica à legislação nos EUA, onde não é necessário realizar estudos de eficácia com cosméticos/cosmecêuticos, e apenas uma avaliação de segurança garante a segurança deste produto. Em geral, nesse país, se a segurança do produto não estiver bem documentada, a informação deve estar no rótulo alertando que a segurança não foi determinada. Fogem a essa norma os produtos que, de acordo com a legislação, são cosméticos/cosmecêuticos com intenção de tratar ou prevenir doenças ou, então, podem afetar a estrutura ou funções do corpo humano, pois estes são considerados medicamentos também. Exemplos desses produtos são cremes dentais anticárie, cremes com hormônio, protetores solares, antiperspirantes e xampus anticaspa, para os quais estudos de eficácia são necessários.

No Brasil, o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos determina que esses sejam submetidos a ensaios clínicos em humanos, para que se ofereça aos consumidores o máximo de segurança com o menor risco, garantindo as melhores condições de uso do produto. Todas essas informações são importantes para determinar modo, local e como o produto será utilizado, estipulando-se advertências a serem

inseridas na rotulagem do cosmético para um público alvo ou geral.

Conforme este guia, todo produto cosmético em desenvolvimento deve seguir todos os preceitos éticos e, assim sendo, seguir, quando aplicável, as recomendações das boas práticas clínicas. Essas contemplam dados pré-clínicos consistentes, termo de consentimento, infraestrutura de atendimento médico e cuidados na construção de delineamentos de amostras sob metodologia científica.

O guia ressalta que a avaliação do cosmético em humanos não tem como objetivo investigar o potencial de risco, mas, sim, confirmar a segurança do produto acabado.

Em relação aos estudos de eficácia, a Anvisa deixa claro que é de responsabilidade da empresa manter dados que comprovem a eficácia de seus produtos. No entanto, existem alguns atributos que a Anvisa solicita que sejam realizados para comprovar sua eficácia (os protetores solares incluem-se nesta relação). Outros ingredientes e características de produtos são regularmente atualizados pela Anvisa e devem ser observados pelas empresas.

► Conclusão

Como descrito no início deste capítulo, é consenso que estudos com cosmecêuticos devem seguir o guia GCP em sua condução. Da mesma forma, convém obter o termo de consentimento livre e esclarecido por todos os voluntários da pesquisa antes que esta se inicie.

Os cosmecêuticos são discutidos há muitos anos na dermatologia como uma importante derivação da classe dos cosméticos. Apesar de, na literatura, alguns autores considerarem este tipo de cosmético como uma terceira categoria de produtos para a saúde, a maioria das agências reguladoras dos países não o considera como oficial. A importância dos cosmecêuticos deve ser discutida e estudada com constância, independentemente de sua classificação oficial, pois a alta tecnologia no desenvolvimento destes produtos permitirá sempre oferecer as pessoas qualidade de vida e bem-estar.

Os estudos clínicos com cosmecêuticos discutidos neste capítulo são importante ferramenta no desenvolvimento de novos produtos, assim como fundamental auxílio científico e de *marketing*. Se há alguns anos o número de estudos clínicos realizados com este tipo de produto era muito raro, hoje os comerciais veiculados pela mídia nos mostra que, cada vez mais, as empresas estão preocupadas em demonstrar a seus consumidores e prescritores a verdadeira eficácia de seus produtos. O alto custo e a crescente concorrência entre as empresas fazem com que busquem métodos que possam diferenciar os produtos nesse mercado em que a eficácia percebida de seus produtos torna-se mais estreita gradativamente.

A intenção deste capítulo foi demonstrar que a evolução nos números de estudos clínicos realizados com cosméticos é irreversível. Desse modo, a cada ano, produtos mais sofisticados serão desenvolvidos requisitando equipamentos e equipes qualificadas na condução destes estudos.

► Bibliografia

- Cosmetic Business. http://www.cosmeticsbusiness.com/technical/article_page/Testing_-_backing_up_the_claims/56345. Acessado em 10 de abril de 2011.
- GCP/ICH Guideline. www.ich.org/fileadmin/Public/ICH/Guidelines/.../E6_R1_Guideline.pdf. Acessado em 10 de abril de 2011.
- Guia da Anvisa para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos – 2003 (<http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/index.htm>). Acessado em 10 de abril de 2011.
- Guide to Clinical Trials – Bert Spilker. Raven Press: New York; 1995. p.1.181.
- Lazarus MC, Baumann LS. The use of cosmeceutical moisturizers. *Dermatol Ther* 2001; 14(3):200-7.
- Perlman D. Ethics in clinical research – A history of human subject protections and practical implementation of ethical standards. *SoCRA Source* 2004;37-41 (www.socra.org/pdf/200405_Ethics_Clinical_Research_History.pdf). Acessado em 10 de abril de 2011.
- Serup J. Efficacy testing of cosmetic products – A proposal to the European Community by the Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment and Energy. *Skin Res Technol* 2001; 7:141-51.
- The Future of Cosmeceuticals: An Interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol Surg* 2005; 31(7PT2): 890-1.
- Wallach D. The field of cosmetic dermatology: the need for a patient-centred approach. *J Cosm Dermatol* 2001; 1(3):137-41.



Parte 3

Segurança e Eficácia dos Cosmecêuticos

19

Toxicologia dos Cosmecêuticos

Maria Inês N. C. Harris

- Introdução, 170
- Perigos e riscos associados ao uso de cosméticos e cosmecêuticos, 170
- Ficha de segurança de produtos químicos (FISPQ), 173
- Caracterização de risco, 176
- Gestão de risco, 181
- Conclusão, 183
- Bibliografia, 183

► Introdução

Os produtos cosméticos são aqueles destinados à pele e às mucosas externas, com a finalidade de limpar, perfumar, corrigir odores, alterar a aparência e proteger ou manter a pele em bom estado, não alterando estrutura ou função do organismo. Pela própria definição, devem ser seguros.

Ao longo da história, no entanto, encontram-se diversos exemplos de uso de produtos tóxicos, como o *cesure* (solução em vinagre de óxido de chumbo, usada para clarear a cutis), o arsênico (para corar o rosto), vapores de mercúrio (para *peelings*) e depilatórios à base de acetato de tálio. Os episódios com esses produtos deixam evidente à população e às autoridades a necessidade de se atentar mais à questão.

A primeira tentativa de regulamentação do setor aconteceu no início do século 20, nos EUA, quando alguns grupos tentaram incluir os cosméticos na regulamentação de produtos de consumo. Entretanto, essa iniciativa foi frustrada, já que, além de o uso de cosméticos à época não refletir um comportamento social considerado adequado, avaliou-se que cabia ao consumidor aceitar os riscos inerentes, uma vez que sua utilização seria eletiva. Consequentemente, a regulamentação de produtos de consumo não os abrangeu, sendo lançado apenas o Food & Drug Act em 1906.

Após essa tentativa, inúmeros casos foram relatados apontando para o perigo de alguns produtos. Um dos episódios mais marcantes foi o do *Lash-Lure* (um rímel à base de anilina) que desencadeou toda uma sequência de ações visando ao desenvolvimento de produtos mais seguros. Nessa ocasião, toda a sociedade ficou sensibilizada com a história de uma jovem senhora da alta sociedade americana que ficou cega devido ao uso do rímel. Após a divulgação do evento, e graças à pressão social, a segurança de cosméticos passou a chamar a atenção da classe política e das autoridades sanitárias.

A cidade de Nova York foi a primeira a tomar uma atitude, quando banuiu a fabricação, a comercialização e o uso de máscara para cílios e sombras contendo derivados de anilina e sais metálicos, em 1933. Embora o episódio tenha causado cegueira permanente em, pelo menos, uma pessoa, ocasionado outros 17 relatos de eventos adversos graves, o fato é tido como “sem bases factuais” pela indústria cosmética até hoje.

Hoje, o mercado da beleza abre novas portas com o uso dos chamados produtos “cosmecêuticos”. Se, por um lado, criam oportunidades para o desenvolvimento e a aplicação de produtos cada vez mais eficazes, por outro nos coloca frente a um mundo ainda pouco conhecido em termos de segurança.

► Perigos e riscos associados ao uso de cosméticos e cosmecêuticos

Existem diversas definições de perigo (*hazard*) e risco (*risk*). Esses conceitos se confundem, prejudicando a interpretação de resultados de estudos e posicionamentos. Isso explica por que, frequentemente, esses termos são empregados erroneamente (Tabela 19.1).

Convém, portanto, compreender bem os diferentes aspectos envolvidos nesses conceitos. As definições empregadas para perigo e risco neste estudo são as adotadas pela *United Nations Economic Commission for Europe* (Unece) e apresentadas a seguir.

- **Perigo:** é qualquer fonte de eventuais prejuízos, danos ou efeitos adversos à saúde em algo ou alguém, em certas condições
- **Risco:** é a possibilidade ou a probabilidade de ocorrência de um determinado perigo, ocasionando prejuízos, danos ou eventos adversos por ele provocados. Ou seja, $\text{risco} = \text{perigo} \times \text{exposição}$.

Enquanto o perigo refere-se ao agente, à situação ou à condição que podem causar danos que sobre saúde, meio ambiente e área física, o risco relaciona-se a fatores como nível e forma de exposição, assim como à gravidade das consequências. Um exemplo de perigo é o potencial carcinogênico apresentado por uma substância, desencadeando o risco de morte por câncer provocado pela exposição a esse produto.

Para a avaliação de segurança de cosméticos e cosmecêuticos, aplica-se o mesmo raciocínio e, embora as adversidades graves ligadas a eles sejam poucas, se comparadas à frequência de uso, com incidência média de 1,5 reação a cada 1 milhão de unidades vendidas, reações suaves acometem em torno de 12% da população. As mulheres são as principais vítimas, atribuindo-se o fato à maior exposição e também por, em geral, aplicarem produtos na pele do rosto, mais sensível.

As manifestações relatadas com maior frequência, como eventos adversos ao uso de cosméticos, são prurido (> 80%), eritema (70%), ressecamento e descamação (40%), queimação (40%), edema (30%), pápulas (30%), urticária (20%) e acne (25%), havendo também outras não tão comuns. É importante salientar que, dentre os problemas ocasionados por produtos de uso tópico, também podem ocorrer manifestações alérgicas respiratórias e anafiláticas, como asma, rinite e pneumonia por hipersensibilidade, além daquelas relacionadas com a utilização crônica.

Considera-se, portanto, que a suposição de não haver riscos no uso de produtos cosméticos e cosmecêuticos não é ver-

Tabela 19.1 Definições de perigo e risco encontradas em dicionários comuns.

Dicionário	Definição de perigo	Definição de risco
Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa	Situação em que se encontra, sob ameaça, a existência ou a integridade de uma pessoa, um animal, um objeto etc.; risco. Situação ou eventualidade em que pode ocorrer um dano.	Probabilidade de perigo, geralmente com ameaça física para o homem e/ou para o meio ambiente.
Dicionário Aurélio	Circunstância que prenuncia um mal para alguém ou para alguma coisa.	Perigo ou possibilidade de perigo.
Dicionário Michaelis	Situação em que está ameaçada a existência ou a integridade de uma pessoa ou de uma coisa; risco, inconveniente.	Perigo incerto, mas previsível, que ameaça de dano a pessoa ou a coisa.
Dicionário Caldas Aulete	Situação de risco ou ameaça para alguém ou algo. O que provoca ou pode provocar essa situação. Situação em que pode ocorrer lesão física ou dano moral a um indivíduo.	Responsabilidade por perda ou dano ocasionado em uma situação de risco que se assumiu.

dadeira, e o desenvolvimento e aplicação desses produtos deve basear-se na avaliação adequada desses riscos e na sua gestão.

Na avaliação de risco em geral, realizada com produtos químicos, consideram-se quatro etapas básicas, que serão discutidas a seguir, com o foco no desenvolvimento de cosméticos e cosmecêuticos:

- Identificação do perigo
- Caracterização do perigo
- Avaliação da exposição ao perigo
- Caracterização do risco.

A avaliação de segurança consiste no levantamento de dados da relação entre o custo (risco) e o benefício de uso de um determinado ingrediente ou produto acabado.

Neste processo, apresentado na Figura 19.1, devem ser atendidos os critérios de aceitação preestabelecidos pela governança de riscos, de responsabilidade da autoridade sanitária.

■ Identificação do perigo

Em qualquer processo de avaliação de perigos e riscos, convém considerar o contexto: trata-se de um caso específico ou de uma avaliação generalista, a definir políticas e normas seguidas por todo o setor produtivo?

Na definição de posicionamentos gerais sobre o uso de determinado ingrediente ou tecnologia, como os realizados pelas autoridades sanitárias, inclui-se também a análise de riscos cumulativos nem sempre presente nas avaliações específi-

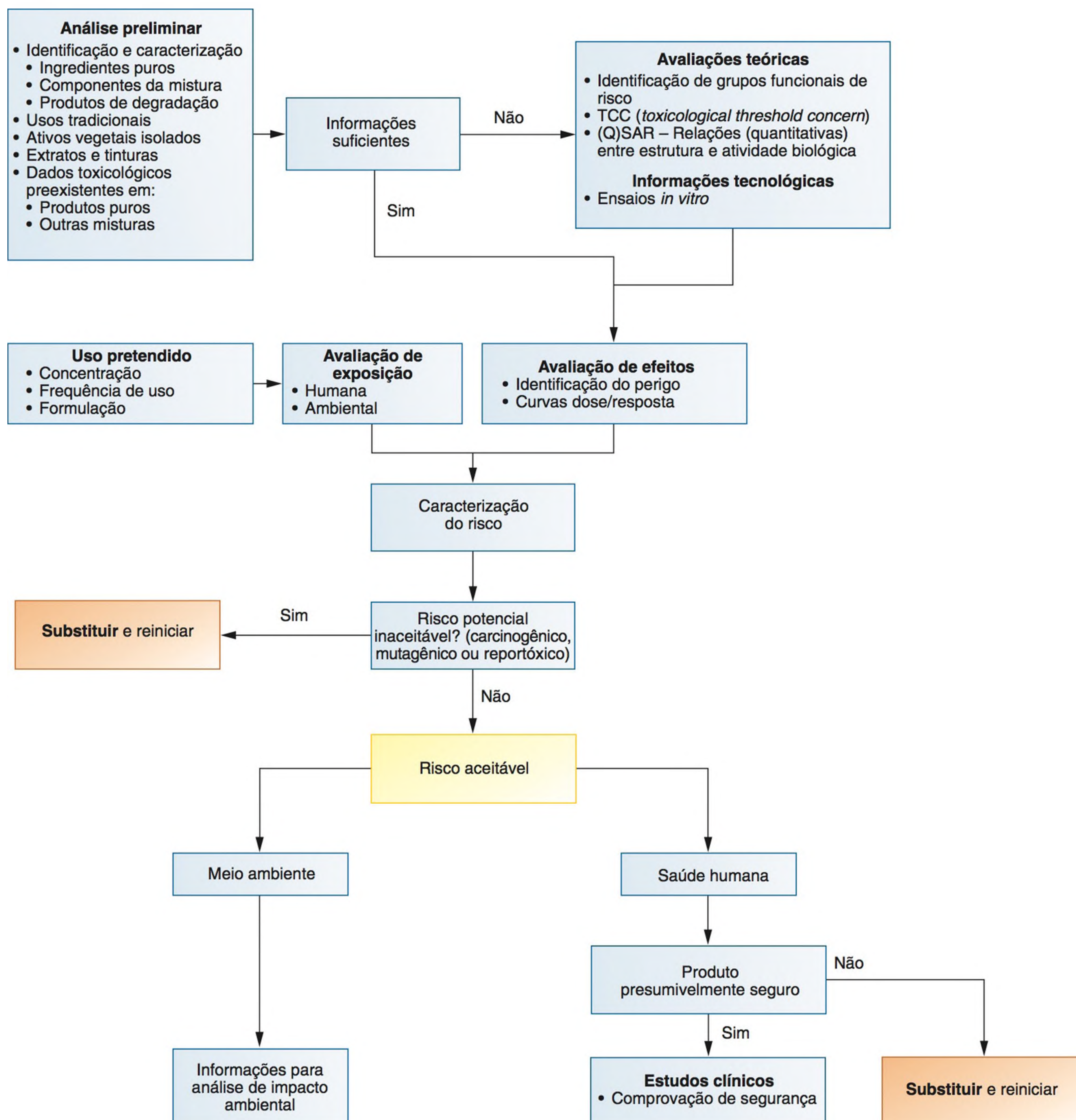


Figura 19.1 Visão geral sobre o processo de avaliação de segurança de ingredientes e produtos cosmecêuticos.

cas com um único produto. Assim, recomenda-se a aplicação de uma dupla perspectiva: orientada tanto para o agente agressor/toxicante quanto para o impacto do perigo.

Quando a avaliação se concentra em um produto ou em uma aplicação específica, a questão recai, principalmente, sobre a observação desse pequeno universo. Então, necessita-se identificar o público-alvo e outros públicos que podem ser usuários, bem como as condições de uso do produto, sua apresentação e sua finalidade. Entende-se aqui como “condições de uso” não apenas aquelas que serão a recomendação proposta, mas também aquelas que deverão ser consideradas as razoavelmente previsíveis de utilização. Particularidades do produto, especialmente as referentes ao emprego de técnicas que promovam a permeação de ingredientes, como a nanotecnologia, também devem ser objeto de avaliação.

Do mesmo modo, apelos de *marketing* são importantes nesse momento, pois contribuem para a avaliação desse contexto, sendo decisivas não apenas nas etapas de desenvolvimento do produto em si, mas também na definição do tipo de informação a ser investigada nas etapas de avaliação de segurança e de eficácia do produto e das diretrizes gerais de orientações ao consumidor e confecção de materiais e peças publicitárias.

Com base nessa contextualização, avalia-se o perigo, considerando as propriedades intrínsecas de um produto (composição, propriedades físico-químicas e biológicas dos ingredientes e da mistura) e todo seu ciclo de vida (Figura 19.2). Isso porque as alterações do produto, durante sua produção, o armazenamento, a distribuição e o transporte, as condições inadequadas/equivocadas de uso e seu impacto ambiental, também podem ser perigosas. Assim, nessa etapa, é importante que sejam também conhecidos outros aspectos, como estabilidade, propriedades de eventuais contaminantes e produtos de degradação e biodegradabilidade.

Uma vez que produtos cosmecêuticos contêm ingredientes ativos com maior nível de interação e potencial de efeitos de alteração de funções ou metabolismo cutâneo, os resultados

da exposição crônica também devem ser explorados. Portanto, deve-se considerar efeitos de interações com outros produtos, especialmente a compatibilidade entre o uso associado de cosmecêutico e outros cosméticos ou procedimentos, como no caso de produtos usados em clínicas de estética e clínicas dermatológicas.

A definição de perigo constitui-se em um grande desafio na avaliação de segurança de um ingrediente para uso em uma formulação cosmecêutica, assim como para produtos acabados.

Convém a realização de ensaios biológicos que garantam a segurança e a eficácia de ingredientes e da formulação final, porém isso deve ser conduzido evitando-se o uso de ensaios em animais, o qual enfrenta diversas restrições. Mas, por outro lado, é eticamente inadmissível que esses perigos sejam identificados por meio de ensaios clínicos exclusivamente, que devem ser empregados apenas para a comprovação final da segurança de um produto.

Dessa maneira, é essencial que se disponha de dados que identifiquem a natureza dos ingredientes e os perigos oferecidos, pelo conhecimento de suas propriedades e de dados toxicológicos provenientes de avaliações *in vitro* e estudos *in vivo*. O conhecimento da estrutura química e, conseqüentemente, seus padrões de reatividade e interação esperados é essencial. Quando se trata de misturas complexas, como, por exemplo, extratos vegetais, nem sempre essa é uma tarefa simples e, em diversos casos, fica limitada aos componentes majoritários. Nessa situação, é importante que se disponha, além da análise de teor dos componentes principais, de especificações e caracterização exata do material em análise. Isso pode ser feito, por exemplo, com a definição de padrões referentes ao perfil cromatográfico do material, de forma a assegurar que o material utilizado para análise de segurança e condução dos ensaios toxicológicos e aquele empregado na produção sejam idênticos.

As principais informações e especificações a serem disponibilizadas para misturas complexas de origem mineral, vegetal e animal são:

- Descrição adequada e inequívoca do material empregado em sua preparação, indicando origem
- Fórmula semiquantitativa, com a indicação de faixa de concentração dos ingredientes característicos e daqueles ingredientes que contribuem para o perigo
- Descrição do processo de preparação, identificando processos físicos, químicos e de purificação empregados, descrevendo também possíveis contaminantes oriundos desse processo
- Especificações organolépticas, físico-químicas e microbiológicas
- Conservantes, antioxidantes e outros aditivos adicionados.

Tendo-se as informações sobre a identidade do agente agressor (o produto químico ou a mistura), reúnem-se suas propriedades e o perigo que ele representa, desenvolvendo-se os estudos específicos quando necessários. Assim, lança-se mão de diferentes recursos para a definição do perigo que devem abranger:

- Informações sobre natureza química, composição e características dos ingredientes
- Informações sobre a experiência humana no uso do ingrediente ou da mistura

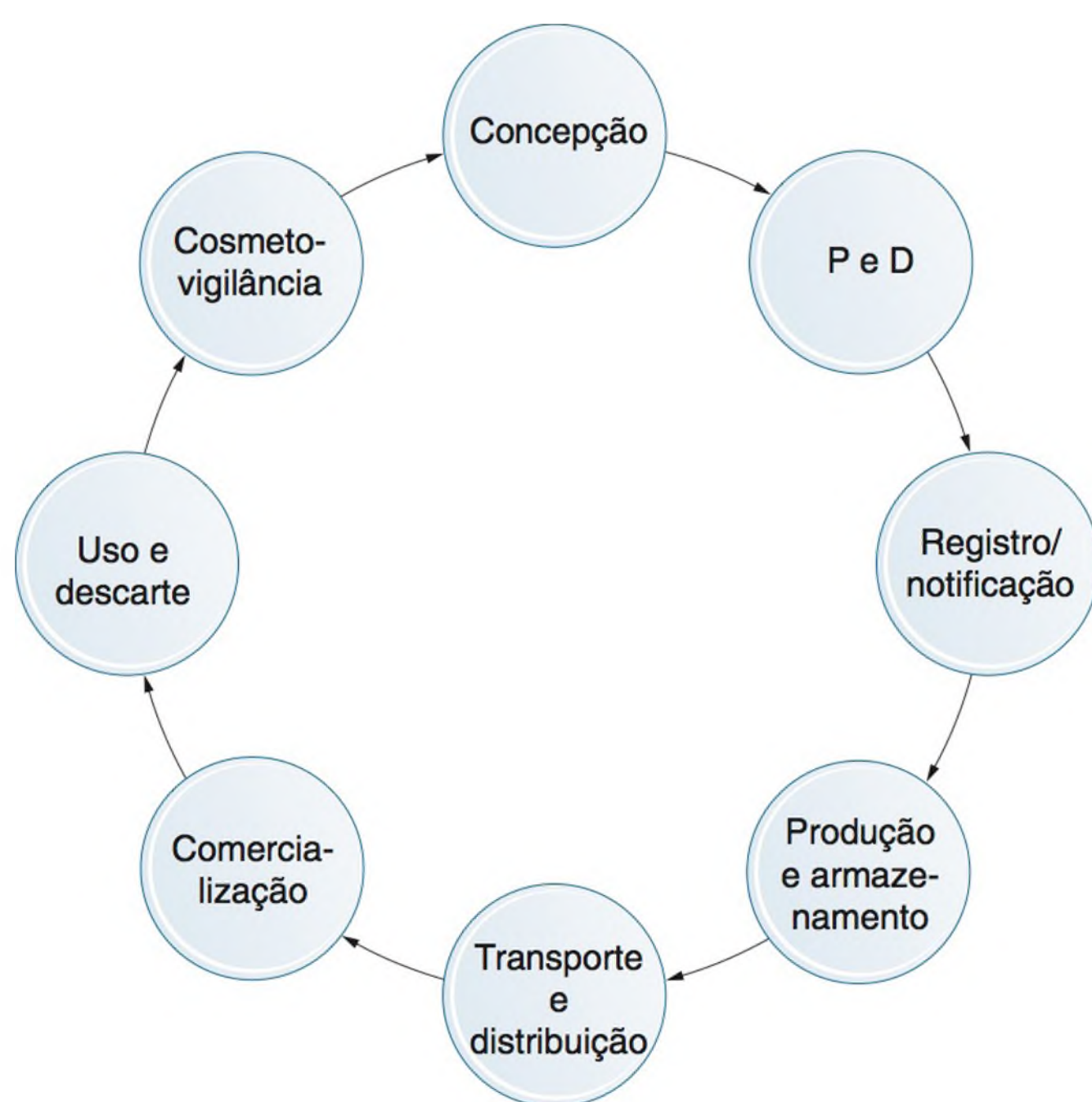


Figura 19.2 Ciclo de vida de um produto.

- Dados históricos de cosmetovigilância ou farmacovigilância
- Relatos de caso e estudos clínicos publicados
- Estudos etnofarmacológicos
- Estudos fotoquímicos, bioquímicos, microbiológicos e outros que funcionem como referência para as atividades dos componentes ou da mistura complexa em diferentes sistemas
- Avaliação de estabilidade, produtos de degradação e sua possível toxicidade.

Deve-se atentar especialmente à análise de natureza química, composição e características dos ingredientes. Para isso, a ferramenta de partida é a Ficha de Segurança de Produto Químico (FISPQ).

► **Ficha de segurança de produtos químicos (FISPQ)**

A FISPQ é um formulário padronizado que contém informações sobre composição e propriedades de materiais comercializados, segundo métodos de ensaio e critérios de classificação de perigos unificados internacionalmente. As informações contidas na FISPQ servem de base para a avaliação do ingrediente, com foco em sua aplicação cosmética, mas devem ser ponderadas cuidadosamente, pois as classificações de perigo atendem a critérios de exposição no ambiente de trabalho ou no transporte, e não à exposição no momento de uso como cosmético.

A FISPQ unificada surgiu a partir do evento da conferência mundial ECO92, que propôs a criação do Sistema Globalizado de Harmonização de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS – *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*). Essa proposta ganhou mais força ainda graças aos esforços da comunidade europeia no tocante a ações para o monitoramento de substâncias químicas comercializadas por meio do programa REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances*), lançado pela Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA).

O registro de produtos químicos comercializados na comunidade europeia acima de 1 tonelada/ano passou a ser obrigatório a partir de julho de 2007, devendo ser apresentadas as informações toxicológicas desses ingredientes de acordo com um escalonamento para o cumprimento até 2018, conforme a quantidade de material comercializado e risco potencial dele. Com a ECHA, muitos dados têm sido disponibilizados desde a implantação do programa REACH, havendo ações efetivas

inclusive para a redução de ensaios pelo compartilhamento de informações. No entanto, ainda há lacunas que, por vezes, demandam muitos ensaios.

No GHS, a classificação de substâncias e misturas baseia-se nos dados existentes, e, embora não inclua uma padronização de ensaios nem obrigue a realização de novos testes, estabeleceram-se diretrizes gerais para os diferentes ensaios. Hoje, aceitam-se diferentes métodos de testes, conforme apresentado na Tabela 19.2.

Os diferentes critérios estabelecidos pelo GHS, como a classificação do ingrediente como irritante ou corrosivo, estão relacionados com os efeitos observados e são independentes dos métodos de teste. Nesse caso, são aceitos dados de estudos *in vitro* e *in vivo*, de experiência humana, epidemiológicos e testes clínicos.

A série de normas ABNT NBR 14725:2009 define que todas as matérias-primas devem apresentar em suas FISPQ as informações referentes aos perigos físicos, à saúde e ao meio ambiente. A FISPQ deve fornecer informações compreensíveis a respeito de uma substância ou uma mistura e ser utilizada, principalmente, no suporte a atividades relacionadas com o trabalho com produtos químicos. Tanto empregadores como trabalhadores as utilizam como fonte de informação sobre os perigos, obtendo orientações sobre medidas de precaução e ações a serem tomadas em situações de emergência.

Embora ofereça informações gerais, é possível avaliar os diversos parâmetros que compõem o perigo oferecido por componente de formulação. Após essa análise, parte-se, se necessário, para a busca de informações complementares e para a avaliação da formulação completa.

Todas as substâncias e misturas devem ter uma FISPQ, a ser harmonizada de acordo com os princípios do GHS para os critérios de perigos físicos, para a saúde e para o meio ambiente. Com relação à composição de misturas, se seus perigos estiverem abaixo das faixas dos valores de corte/limites de concentração apresentados na Tabela 19.3, não é necessário informar sua composição completa. No entanto, ingredientes ou impurezas que são consideradas perigosas devem ser identificados com seu nome químico ou comum, o número de registro CAS e sua concentração ou faixa de concentração. Dessa forma, a classificação da mistura pode ser obtida com base na classificação dos ingredientes que induzem ao perigo.

Deve-se salientar que, dada a natureza específica da área cosmética e seus ingredientes, muitas vezes comercializados na forma de misturas (*blends*) cuja composição é segredo industrial, o fornecedor fica desobrigado de informar o nome químico ou comum, o número de registro CAS e a concentração ou faixa de concentração de tal ingrediente na FISPQ do produto químico perigoso. Porém, os perigos associados a este ingrediente devem ser informados.

Tabela 19.2 Ensaios aceitos no GHS.		
Tipos de ensaios aceitos	Tipos de ensaio	Condições específicas
Ensaios reconhecidos pela OECD	Métodos reconhecidos e validados Métodos <i>in vitro</i> cientificamente válidos	Ensaios realizados de acordo com os princípios de boas práticas de laboratório
Ensaios de medicamentos recomendados pela OMS	Ensaios em animais Estudos clínicos	Ensaios atendendo os princípios éticos e de boas práticas em pesquisas clínicas
Ensaios para riscos físicos determinados pela UNSCETDG	Avaliações físico-químicas	Ensaios realizados de acordo com os princípios de boas práticas de laboratório

Tabela 19.3 Valores de corte/limites de concentração para cada propriedade de perigo.

Classe de perigo	Valores de corte/limites de concentração (%)
Toxicidade aguda	≥ 1,0
Corrosão/irritação da pele	≥ 1,0
Lesões oculares graves/irritação ocular	≥ 1,0
Sensibilização respiratória ou da pele	≥ 1,0
Mutagenicidade	
Categoria 1	≥ 0,1
Categoria 2	≥ 1,0
Carcinogenicidade	≥ 0,1
Toxicidade a reprodução e lactação	≥ 0,1
Toxicidade sistêmica para certos órgãos-alvo	
Exposição única	≥ 1,0
Toxicidade sistêmica para certos órgãos-alvo	
Exposição repetida	≥ 1,0
Toxicidade por aspiração	≥ 1,0

■ Identificação de perigos físicos

A identificação de perigos físicos das matérias-primas reflete os cuidados necessários principalmente no armazenamento, no transporte e na manipulação desses materiais. A maior parte dos ingredientes empregados e produtos cosméticos não oferece perigos físicos, excetuando-se os agentes oxidantes, os materiais inflamáveis e alguns materiais corrosivos. Mesmo assim, essa análise é importante, pois pode nos trazer informações acerca de estabilidade do ingrediente e sua compatibilidade.

Na definição de perigos físicos de uma FISPQ, o ingrediente deve ser avaliado e classificado caso se encontre em uma ou mais categorias a seguir:

- Explosivos
- Gases, líquidos e sólidos oxidantes e peróxidos orgânicos
- Gases sob pressão
- Gases, líquidos, sólidos e aerossóis inflamáveis
- Substâncias e misturas que, em contato com a água, emitam gases inflamáveis
- Substâncias autorreativas e suas misturas
- Líquidos pirofóricos
- Líquidos autoaquecíveis e suas misturas
- Substâncias corrosivas em metais.

Para tanto, devem ser apresentadas as seguintes informações sobre o produto ou a mistura:

- Aspecto (estado físico, forma, cor)
- Odor e limiar de odor (*odor threshold*)
- pH
- Ponto de fusão/congelamento
- Ponto/faixa de ebulição
- Ponto de fulgor
- Taxa de evaporação
- Inflamabilidade
- Limites superior e inferior para inflamabilidade
- Pressão de vapor
- Densidade de vapor
- Densidade relativa

- Solubilidades
- Coeficiente de partição água/octanol
- Temperatura de autoignição
- Temperatura de decomposição
- Estabilidade química
- Possibilidade de reações perigosas
- Condições a evitar (p. ex., descargas estáticas, choques ou vibrações)
- Materiais incompatíveis
- Produtos perigosos de decomposição.

Nessa seção da FISPQ, destacam-se as informações referentes à solubilidade, ao coeficiente de partição e ao ponto de fusão, por permitirem uma análise preliminar da potencial permeação cutânea do ingrediente.

■ Identificação de perigos para saúde humana e meio ambiente

Ao contrário das informações sobre perigo físico, as relacionadas com os perigos à saúde e meio ambiente constantes em uma FISPQ são essenciais no processo de avaliação de segurança. Por meio delas, pode-se conhecer todo o perfil toxicológico do produto, evitando-se o emprego de substâncias nocivas sem adequado conhecimento ou a realização de avaliações experimentais desnecessárias.

No caso do desenvolvimento de um novo material, a observação dos requisitos e critérios do GHS quanto à definição de perigos para saúde humana e meio ambiente também nos traz uma valiosa orientação geral sobre os principais aspectos a ser avaliados. Não havendo as informações necessárias na FISPQ, será necessária a realização de ensaios complementares que permitam uma avaliação completa e abrangente.

Na avaliação de segurança de um ingrediente ou de um produto cosmecêutico, é importante que se considere a possibilidade de uso contínuo por públicos heterogêneos e em diversas fases de desenvolvimento. Assim, além de propriedades relacionadas com o contato direto, como potencial irritante, potencial fototóxico e toxicidade aguda, deve-se levar em conta informações de efeitos da exposição crônica.

As informações a respeito das toxicidades aguda e crônica devem ser levantadas de acordo com as diferentes rotas de exposição. Os principais sintomas e efeitos específicos que essas substâncias ou misturas podem causar devem ser relatados e relacionados com as suas propriedades físicas, químicas e toxicológicas, inclusive sua interação com órgãos-alvo e efeitos crônicos da exposição aguda ou prolongada. Para isso, são essenciais as informações provenientes de ensaios de mutagenicidade e genotoxicidade, especialmente quando se trata de misturas complexas.

Devem-se conhecer, também, as doses máximas para as quais não se observa um determinado efeito tóxico (NOAEL – *non-observed adverse effect level*), ou a dose mais baixa na qual esse efeito é observado (LOAEL – *lowest observed adverse effect level*).

Conforme mencionado anteriormente, o levantamento de dados históricos é de suma importância, uma vez que, em diversos casos, embora avaliações apontem para a segurança do ingrediente, a observação ao longo dos anos mostra a ocorrência de eventos adversos. Isso se observa, por exemplo, no caso do farnesol, um importante alergênico, que, nos estudos em animais, não mostra ser um sensibilizante e, nos estudos em humanos (HRIPT), apenas um alergênico fraco.

Eventos adversos de impacto sobre o meio ambiente devem ser conhecidos. Mesmo não sendo diretamente o escopo de análise durante a avaliação de segurança, convém conhecer dados de ecotoxicidade, sobre a persistência, a biodegradabilidade, o potencial de bioacumulação e a mobilidade no solo, entre outros, de modo que se avalie a adequação e real necessidade do uso do ingrediente, garantindo seus benefícios e evitando-se o uso indiscriminado. Essa utilização indiscriminada de alguns ingredientes leva a situações de grande desgaste, como no caso de ingredientes que têm sido contemplados ao banimento, tanto por iniciativa de autoridades quanto por iniciativas públicas.

Um bom exemplo desse tipo de situação é o triclosana (2,4,4-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter), um antibacteriano usado em produtos de uso tópico por, aproximadamente, 40 anos. Trata-se de um ingrediente seguro do ponto de vista de seu impacto direto, extensivamente utilizado em cremes dentais, produtos antissépticos e desodorantes. Contudo, ainda que não sejam esperados eventos adversos na saúde de adultos ou crianças, mesmo considerando indivíduos sensíveis na população geral, ele representa perigo devido à possibilidade de desenvolvimento de cepas resistentes, como *Escherichia coli* e *Salmonella enterica*. Hoje, há áreas geográficas distintas com concentrações potencialmente altas o suficiente para que se desenvolva resistência bacteriana, de forma a esse ingrediente ser alvo de diversos estudos e constante monitoramento. Há, inclusive, uma campanha mundialmente disseminada para seu banimento promovida pela coalizão *The Campaign for Safe Cosmetics*.

Resumidamente, para a avaliação de segurança de um ingrediente cosmético, deve ser disponibilizado um conjunto de informações sobre os seguintes efeitos:

- Toxicidade aguda (se possível)
- Toxicidade com doses repetidas
- Irritação e corrosividade
- Sensibilização
- Absorção dérmica
- Mutagenicidade/genotoxicidade
- Carcinogenicidade
- Toxicocinética
- Fototoxicidade (se necessário)
- Dados da exposição humana, como estudos epidemiológicos e/ou observações clínicas
- Descrição de efeitos ecológicos e ambientais dos ingredientes e suas combinações
- Publicações científicas relevantes e descrição dos métodos de busca empregados.

■ Avaliação da exposição ao perigo

Os cosméticos são fonte de exposição diária, generalizada e, frequentemente, crônica dos usuários a sua grande variedade de substâncias. Sendo assim, sua segurança reside não só no adequado conhecimento do perigo, mas também no estabelecimento de limites de concentração para os ingredientes individuais.

A primeira consideração a ser realizada para a avaliação do risco representado pelo uso de um determinado ingrediente diz respeito à análise da rota de exposição desse agente agressor.

A rota de exposição é um processo que permite o contato dos indivíduos com o agente agressor, e não simplesmente um compartimento ambiental (solo, ar, água etc.) ou uma via de exposição (inalação, ingestão, contato). A rota de exposição inclui, portanto, todos os elementos que ligam uma fonte de agente agressor ao indivíduo receptor. Na análise da rota de exposição, considera-se a natureza do produto e a área do corpo em que ele deve ser aplicado e a forma de uso.

A absorção cutânea na área de aplicação é, na maioria das vezes, a principal via de exposição, mas se leva em conta também o tempo de contato e a forma de aplicação. Desse modo, no caso de alguns produtos não enxaguáveis (*leave-on*), o contato das mãos com a boca acontece, de forma que a exposição levando à absorção oral seja relevante. O mesmo ocorre em cremes faciais, para os quais essa via também deve ser considerada, embora a inalação seja considerada desprezível. Embora casos particulares devam ser considerados caso a caso, é apresentada avaliação geral de rotas de exposição na Tabela 19.4.

Além das vias de absorção, que determinarão os principais processos envolvidos para que ocorra a exposição sistêmica, também é necessário que se disponha de informações quanto à intensidade dessa exposição. Ainda que a concentração dos ingredientes esteja sob o controle do fabricante, a quantidade e frequência de aplicação são estipuladas pelo usuário.

Diversos estudos foram conduzidos no sentido de se conhecer os hábitos de consumo, identificando-se frequência de uso e quantidades em geral aplicadas. Recentemente, observou-se uma correlação inversa entre a frequência de utilização e a quantidade aplicada para loções corporais, xampus, hidratantes faciais, cremes dentais, enxaguatórios bucais e géis de banho, embora o mesmo não tenha sido observado para batons, produtos para axilas, cremes para mãos, bases líquidas e produtos para penteado (*hair styling*). Assim, se o cálculo for realizado utilizando-se a quantidade máxima aplicada pela frequência máxima e dividindo-se por um peso médio mínimo, pode haver uma superestimativa da exposição.

Tabela 19.4 Potenciais rotas de exposição a ser consideradas na avaliação de segurança.				
Produto	Absorção dérmica	Absorção oral	Inalação	Absorção ocular
Cremes e loções	+++	++	–	–
Xampus e géis de banho	+++	++	–	++
Cremes dentais e enxaguatórios bucais	++	+++	–	–
Maquiagem para olhos	+++	+	++	++
Batons e brilhos labiais	+++	+++	–	–
Maquiagem	+++	++	+++	++
Máscaras para cílios	++	–	–	+++

+ + + = principal via; + + = via secundária; + = absorção possível em alguns casos; – = não esperada absorção.

Alguns cosméticos, porém, são destinados à utilização em condições específicas, como no uso ocupacional e, nessa condição, a exposição estimada durante as horas de trabalho deve ser levada em conta. Por exemplo, no caso de sabonetes líquidos, para os quais pode-se supor uso ocupacional, considera-se uma média de 50 aplicações em um período de 8 h de trabalho acrescidas de 10 aplicações em casa. Considerando-se 1 g por uso, tem-se, portanto, uma exposição a um total de 60 g por dia. Esse valor é aparentemente alto, mas se encontra dentro das condições razoavelmente previsíveis de uso, e, por isso, é interessante que seja contemplado.

O período de proximidade do produto com a pele, assim como a superfície de contato, também deve ser considerado na avaliação do nível de exposição. Não havendo informação exata sobre os valores de permeação cutânea do ingrediente em uma fórmula, supõe-se que todo o material retido é absorvido. No caso de produtos enxaguáveis, considera-se um fator de retenção calculado com base na sua diluição e enxágue após a aplicação na pele ou em cabelos molhados.

A forma mais comum para o cálculo da dose de exposição sistêmica (DS) leva em conta a quantidade média aplicada por dia e os dados de permeação cutânea expressos em termos de percentual da quantidade (Equação 1). Esse mesmo cálculo pode ser realizado também utilizando dados de permeação por unidade de área e frequência de uso, apresentados no guia da SCCP (2006).

Equação 1 | Dose de exposição sistêmica

$$DS = \frac{A \cdot 1.000 \cdot \frac{C}{100} \cdot \frac{DA_p}{100} \cdot FR}{P \text{ (kg)}}$$

Em que:
A = quantidade de uso diário (g/dia)
C = concentração do ingrediente na formulação (%)
DA_p = absorção dérmica do ingrediente, na formulação específica (%)
P = peso corpóreo (kg) (considera-se em geral o peso médio de 60 kg para um adulto)
FR = fator de retenção

Há dados de valores de exposição diária calculados para diversas categorias de produtos conduzidos na União Europeia e EUA (Tabela 19.5); para outras populações, esses dados são mais raros.

► Caracterização de risco

O risco imposto por um ingrediente representa a relação entre a máxima dose segura, na qual não se observa a mani-

Tabela 19.5 Estimativas de exposição diária a produtos cosméticos.					
Fonte		SCCP, 2006	Loretz et al., 2008	Basketter et al., 2008	Hall et al., 2011
Tipo de produto	Fator de retenção	(g/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mg/kg/dia)
Capilares					
Xampu	0,01	0,08	—	0,105	0,15
Condicionador	0,01	0,04	0,108	—	—
Hair styling	1	—	—	—	57,4
Higiene					
Gel de banho	0,01	0,10	—	—	0,28
Sabonete líquido	0,1	—	—	6,0	—
Removedor de maquiagem	0,1	0,5	0,326	—	—
Cuidados com a pele					
Creme facial	1	1,6	—	1,54	24,1
Crems gerais	1	2,4	—	—	—
Crems para mãos	1	—	—	—	32,7
Fotoprotetor corporal	1	18,0	—	—	—
Loção corporal	1	8,0	—	7,8	123,2
Maquiagem					
Base líquida	1	—	—	—	7,9
Maquiagem para a área dos olhos	1	0,02	0,01	—	—
Máscara	1	0,025	—	—	—
Delineador	1	0,005	—	—	—
Batons e protetores labiais	1	0,04	—	0,057	0,9
Desodorantes e antiperspirantes					
Stick ou roller	1	0,5	—	—	22,1
Spray	1	—	—	—	87,8
Nanoaerossol	1	—	—	1,51	—
Higiene oral					
Creme dental (adulto)	0,17	0,48	—	—	7,36
Enxaguatório	0,1	3,0	—	—	32,54

Exposição diária calculada considerando os fatores de retenção propostos para cada categoria de produtos.

festação do efeito tóxico, e a dose à qual o consumidor estará exposto ao utilizar um produto. Como a avaliação de risco baseia-se em diferentes perigos potenciais, e em situações de exposição que podem ser eventuais, por curtos períodos ou mesmo ao longo de toda a vida, ela deve contemplar diferentes aspectos que interfiram na segurança do consumidor.

Para tanto, são considerados diferentes parâmetros, apresentados a seguir:

- Margem de segurança (MS)
- Exposição aceitável a alergênicos (AEL – *accepted exposure level*)
- Nível de relevância toxicológica (TTC – *toxicological threshold concern*)
- Risco de indução de câncer ao longo da vida.

■ Margem de segurança

Para a maioria dos efeitos adversos, a relação entre dose máxima segura e exposição é avaliada pela definição da margem de segurança (Equação 2).

Equação 2 | Margem de segurança

$$MS = \frac{NO(A)EL}{DS} \geq 100$$

Em que:

NO(A)EL = NOEL ou NOAEL (mg/kg/dia)

NOAEL = dose máxima para a qual não se observa o efeito adverso (mg/kg/dia)

NOEL = dose máxima para a qual não se observa determinado efeito (mg/kg/dia)

DS = dose de exposição sistêmica (mg/kg/dia)

A margem de segurança baseia-se na presunção de haver níveis seguros de exposição, sendo calculada pela relação entre a máxima dose aplicada sem que ocorram efeitos adversos e a exposição sistêmica ao produto durante o uso. Considerando que os dados de toxicidade são, em geral, disponibilizados por meio de estudos em animais, e não em seres humanos, e que a população de usuários é heterogênea, com grandes diferenças de sensibilidade entre os indivíduos, aplica-se um fator de incerteza e, de forma geral, uma margem de segurança igual ou superior a 100 para os cosméticos. Com essa margem assegurada, mesmo públicos mais sensíveis, como crianças, que apresentam relações entre superfície corporal e peso superiores às de um adulto, são considerados.

Quando existem diversos valores de NOAEL ou NOEL para um mesmo efeito, obtidos por meio de modelos experimentais diferentes, a margem de segurança mínima para os ingredientes deve ser calculada individualmente, para cada ingrediente e por efeito tóxico avaliado. Por precaução, considera-se, então, a margem de segurança necessária para evitar os efeitos críticos (menor NOEL ou NOAEL) como determinantes da segurança do ingrediente.

■ Exposição aceitável a alergênicos (AEL)

A avaliação de margem de segurança para a minimização do risco devido ao potencial alergênico mostrou-se limitada ao longo dos anos. Assim, desenvolveu-se a avaliação do nível de exposição aceitável para um ingrediente que demonstre

potencial alergênico (AEL, Equação 3), a qual passou a ser realizada a partir de 2006 com a implantação da 46ª emenda da IFRA (International Fragrance Association), por meio da metodologia de QRA (Quantitative Risk Assessment).

Equação 3 | Exposição aceitável a alergênicos (AEL)

$$AEL = \frac{WoE\ NESIL}{SAF} \geq CEL$$

Em que:

WoE NESIL = nível máximo para não indução de sensibilização, segundo peso de evidências

SAF = fator de segurança para sensibilização

CEL = nível de exposição do consumidor

Com essa metodologia, o nível de exposição do consumidor (CEL, Equação 4) expresso em unidades por área deve ser menor que a máxima exposição aceitável (AEL). Para o cálculo de CEL, utilizam-se valores médios de exposição ao produto considerando-se os dados sumariados na Tabela 19.6.

Equação 4 | Nível de exposição do consumidor (CEL)

$$CEL = \frac{C}{100} Q_A$$

Em que:

CEL = nível de exposição do consumidor

C = concentração do ingrediente no produto (%)

Q_A = quantidade média aplicada do produto por área, por dia (mg/cm²/dia)

Inicialmente, a avaliação por QRA foi desenvolvida pela IFRA, para ser empregada no teste de segurança de ingredientes de fragrâncias, contemplando os principais agentes alergênicos encontrados em cosméticos, porém vem sendo aplicada também para a avaliação de outras categorias de ingredientes que podem induzir sensibilização, como, por exemplo, os conservantes.

A análise por QRA vem sendo aplicada tanto prospectivamente, para a definição de níveis seguros de aplicação de ingredientes e estabelecimento de padrões, principalmente fragrâncias, quanto em avaliações retrospectivas, na avaliação e no estabelecimento de restrições para materiais que têm demonstrado apresentar potencial sensibilizante sobre os consumidores. A principal diferença entre a MS e AEL reside no fato de que, enquanto para a determinação da MS, considera-se apenas quantidade aplicada, concentração e permeação, na determinação de AEL leva-se em conta também a natureza do produto cosmético e as condições de uso.

Uma vez os processos de sensibilização sendo diretamente relacionados com a quantidade aplicada por área, nessa metodologia, atribui-se um fator de segurança (SAF – *sensitization assessment factor*) ligado às incertezas de exposição (área exposta, quantidade aplicada por área, frequência de uso e natureza da matriz na qual o ingrediente está inserido) e inerentes à sensibilização.

Para a determinação do fator de segurança para a sensibilização (SAF, Equação 5), realizada pelo grupo da IFRA para diversas categorias e tipos de produtos, foram contemplados parâmetros referentes à variabilidade interindividual, da mesma forma que se faz na toxicologia geral, efeitos da matriz do produto/veículo e considerações sobre uso, específicas para sensibilização. Assim, são fatores-chave:

- Efeitos do etanol sobre a pele (ressecamento e ruptura de barreira), na situação experimental e na matriz do produto final
- A presença e o nível de outros ingredientes na formulação que provoquem irritação
- Outros ingredientes na formulação que possam impactar a integridade da barreira, assim como os promotores de permeação
- Área de contato
- Oclusão durante o uso

Equação 5 | Fator de segurança para sensibilização

$$SAF = F_{\text{variabilidade}} \cdot F_{\text{matriz}} \cdot F_{\text{uso}}$$

Em que:

SAF = fator de segurança para sensibilização

$F_{\text{variabilidade}}$ = fator de variabilidade interindivíduo (de 1 a 10)

F_{matriz} = fator dos efeitos da matriz/veículo (de 1 a 10)

F_{uso} = fator das considerações de uso (1 a 10)

■ Nível de relevância toxicológica (TTC)

O conceito de nível de relevância toxicológica (TTC – *toxicological threshold concern*) baseia-se no princípio de que pode ser determinado um valor limiar de exposição às substâncias, abaixo do qual há uma probabilidade muito baixa de qualquer risco apreciável. Essa abordagem envolve a análise da estrutura química, dos perfis toxicológicos de substâncias estruturalmente relacionadas e dos níveis do ingrediente presentes na formulação.

Emprega-se a análise de TTC há muitos anos para facilitar a avaliação de risco de substâncias presentes em menores quantidades, para as quais estão disponíveis poucos ou nenhum dado toxicológico, encontrando suas mais tradicionais aplicações na área de alimentos, como na avaliação de edulcorantes e materiais de embalagem. Apenas recentemente a abordagem por TTC encontra aplicação na área cosmética, embora exista certo ceticismo quanto a seu uso direto na avaliação, uma vez que as bases de dados empregadas para a elaboração dos limites de relevância toxicológica incluem poucos ingredientes específicos.

Por meio da abordagem por TTC, estimam-se os níveis seguros de exposição a substâncias presentes em pequenas quantidades e para as quais não seja conhecido o perfil toxicológico da exposição crônica, sendo aplicável também à análise de substâncias que, presumidamente, sejam metabolizadas. Muitos fatores influenciam a toxicidade *in vivo* de substâncias químicas, dentre eles, reatividade, metabolismo, toxicocinética (absorção, distribuição e eliminação) e toxicodinâmica (natureza e magnitude de suas interações com diferentes alvos moleculares). Para moléculas orgânicas, a informação obtida ao longo da história nos permite dizer que o principal determinante da toxicidade inerente é a presença de grupos funcionais. Assim, a presença de certos grupos define os chamados “alertas estruturais” (Figura 19.3) indicando potencial periculosidade do ingrediente, com relação a um determinado efeito tóxico.

Há diversos estudos realizados para uma grande quantidade de substâncias químicas com avaliação do TTC e utilizam-se esses valores para a estimativa do risco de ingredientes cosméticos e contaminantes. No entanto, atenta-se para o fato de que os valores de TTC calculados para compostos químicos

Tabela 19.6

Valores de aplicação diária média por categoria de produtos, empregados nas análises por QRA (IFRA, 2006).

Tipo de produto	Quantidade aplicada (mg/cm²/dia)	SAF
<i>Capilares</i>		
Condicionadores enxaguáveis	0,20	100
Hair spray	2,20	100
Xampu	0,17	100
Outros produtos para penteado (<i>hair styling</i>)	0,99	100
<i>Corporais</i>		
Creme depilatório	0,6007	300
Creme/loção corporal	0,60	300
Crems para mãos	4,2	100
Desodorante antiperspirantes	8,50	300
Géis, espumas e mousses de banheira	0,010	100
Géis, espumas e mousses de banho	0,0150	100
Higiene feminina – Absorventes externos e protetores diários	0,14	100
Higiene feminina – Absorventes intravaginais	2,9	200
Lenços umedecidos para higiene íntima	4,0	100
Produtos para unhas	0,97	100
Produtos hidroalcoólicos (pele intacta)	2,21	100
Sabonete líquido	0,2	100
Sabonetes em barra	0,057	100
<i>Faciais</i>		
Creme de barbear/depilatório	0,6007	300
Creme facial feminino	2,70	100
Creme facial masculino	2,06	300
Géis e espumas e esfoliantes para limpeza facial	0,15	100
Removedor de maquiagem	0,90	100
Produtos para área dos olhos	2,17	300
Produtos hidroalcoólicos (pós-barba)	2,21	300
<i>Maquiagem</i>		
Batons	11,67	300
Maquiagem líquida facial	3,17	100
<i>Higiene oral</i>		
Creme dental	1,25	100
Enxaguatório bucal	1,38	100
<i>Outros produtos infantis *</i>		
Fraldas	0,14	100
Lenços umedecidos	0,0006	300

* Nos casos de cremes e loções infantis, o valor de SAF é o mesmo dos produtos adultos.

em alimentos baseiam-se na exposição oral e não há dados referentes à exposição cutânea.

Na abordagem por TTC para ingredientes cosméticos e impurezas cuja toxicidade não seja conhecida, é necessário disponibilizar resultados de testes de AMES e análise das estruturas moleculares ou grupos funcionais presentes. Essa análise caracteriza-se pela busca por alertas estruturais, encontrando, nas bases de dados e publicações envolvendo estudos de avaliação entre estrutura e atividade (SAR – *structure-activity relationship* ou QSAR – *quantitative structure-activity relationship*), fortes ferramentas.

A abordagem por TCC segue árvores de decisão, como a apresentada na Figura 19.4, desenvolvida considerando uma

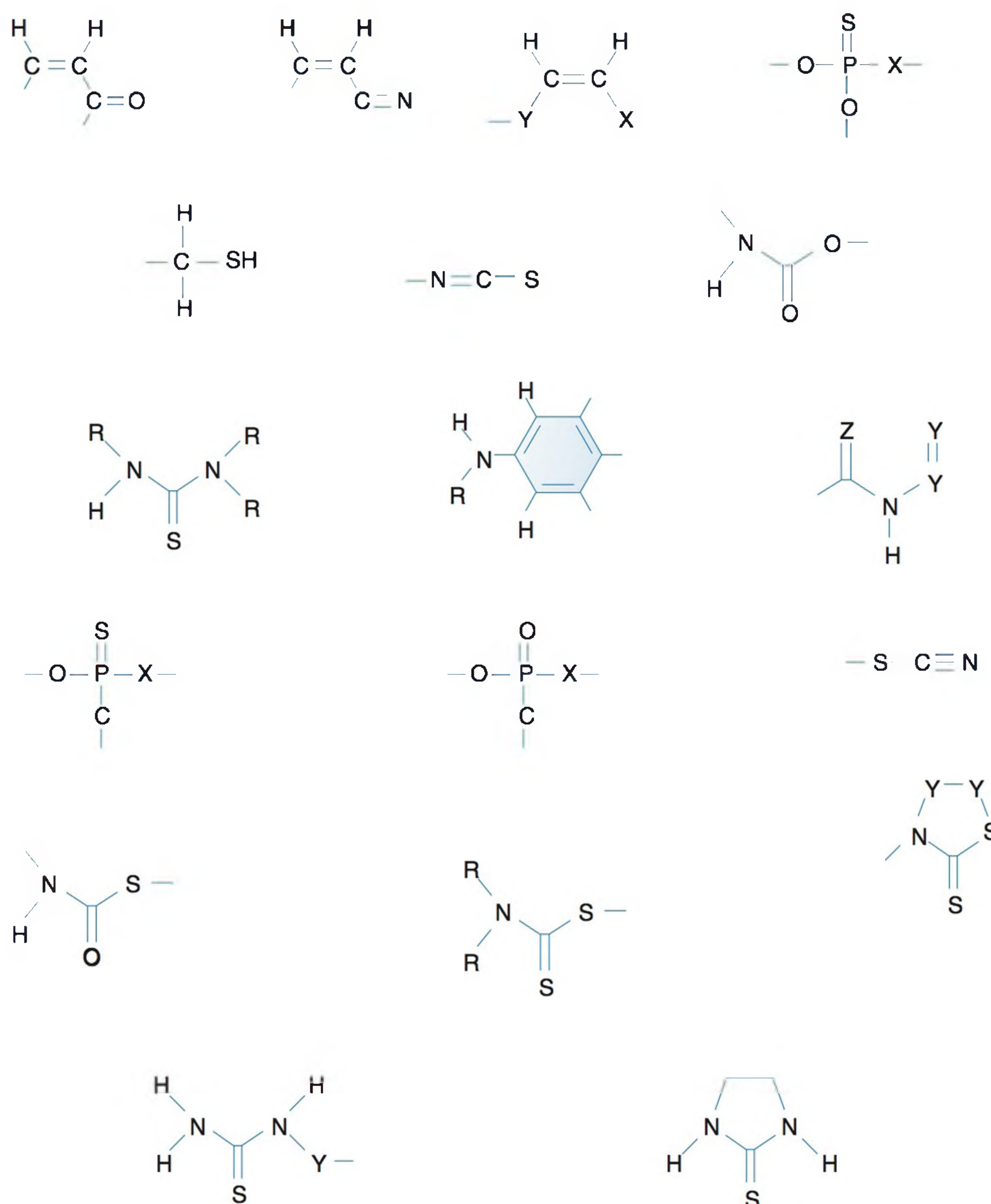


Figura 19.3 Exemplos de alertas estruturais para grupos funcionais das classes II e III de Cramer.

avaliação de ingrediente cosmético. Nessa análise, devem-se contemplar os dados sobre a caracterização do material, sua identificação química e a caracterização do risco, se há ou não a presença de grupos funcionais considerados críticos e, classificar o produto dentro das classes de Cramer (Tabela 19.7). A partir desse tipo de avaliação, estimam-se os limites máximos de exposição crônica que não oferecem riscos ao usuário.

Ainda que seja uma excelente ferramenta, devido à natureza das bases de dados utilizadas para o desenvolvimento dos critérios de decisão na metodologia por TTC, atualmente não convém empregar essa abordagem para a avaliação de ingredientes cosméticos, caso se aplique alguma das seguintes situações:

- Metais pesados
- Benzo-p-dioxinas poli-halogenadas, dibenzofuranos e bifenilas
- Compostos químicos de alto peso molecular, como polímeros e proteínas
- Disruptores endócrinos, incluindo esteróis
- Organofosfatos
- Compostos com efeitos locais (sensibilização/irritação)

- Aflatoxinas, N-nitrosaminas, compostos azoxi, aminas heterocíclicas
- Materiais particulados, incluindo nanomateriais
- Compostos genotóxicos e/ou carcinogênicos
- Compostos com potencial atividade farmacológica.

■ Risco de indução de câncer ao longo da vida

A avaliação *in vitro* de mutagenicidade é realizada por meio de uma bateria de ensaios, que compreende:

- Teste de mutagenicidade em bactérias (teste de Ames, OECD 471)
- Teste de mutagenicidade em células de mamíferos (OECD 476)
- Teste de micronúcleos em células de mamíferos (OECD 487).

Para compostos que não apresentam grupos funcionais com alertas estruturais, considera-se válido o estudo de mutagenicidade negativo quando os três tipos de ensaio são negativos. No entanto, nos compostos com alertas estruturais devem

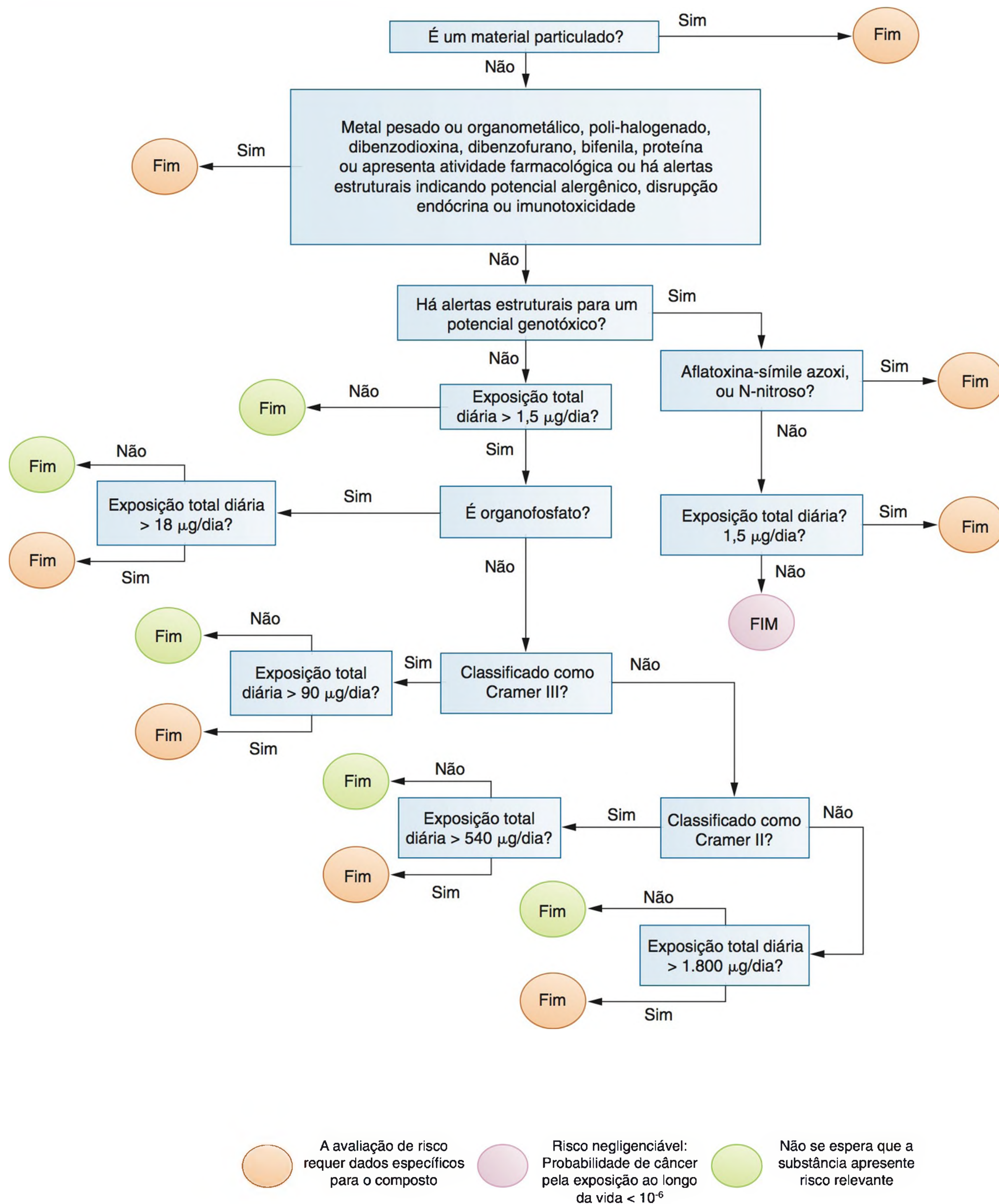


Figura 19.4 Racional básico de decisão para aplicação dos princípios de TCC.

Tabela 19.7 Classificação de substâncias químicas para aplicação na avaliação de TTC.		
Classe de Cramer	Descrição	Exemplos
I	Substâncias com estrutura química simples e modos de metabolismo eficientes, que sugerem baixa toxicidade oral	Ácido L-glutâmico Manitol Propilenoglicol
II	Substâncias cujos dados sobre metabolismo, farmacologia e toxicologia são menos conhecidos, mas para os quais há poucas evidências de toxicidade. Substâncias similares à classe I, mas que incluem grupos funcionais reativos como alil ou alcinos, ou ainda substâncias de estruturas complexas, porém comuns em componentes alimentares.	Betacaroteno Maltol Dialilftalato
III	Substâncias com estrutura química para as quais não se pode realizar uma presunção inicial de segurança, ou para as quais há indícios de toxicidade.	Acetonitrila 2,4-dinitrotolueno Clorobenzeno p-aminofenol

ser realizadas modificações nas condições de ensaio, como, por exemplo, ativação metabólica. Do mesmo modo, também podem ser necessários outros ensaios como:

- Teste de anormalidades cromossômicas em células de mamíferos (OECD 473)
- Alteração de síntese de DNA (OECD 482)
- Teste de transformação de células de mamíferos, realizado em células embrionárias de hamster-sírio (SHE) ou células Balb/3T3.

As baterias de ensaios nos oferecem hoje informações confiáveis quando se apresentam negativas, não sendo considerados necessários testes *in vivo* subsequentes, principalmente devido à sua sensibilidade. Contudo, é conhecido que, em alguns casos, podem ocorrer resultados “falso-positivos”, e, em razão de as condições experimentais nem sempre apresentarem um resultado positivo, representam risco real de mutagenicidade ou carcinogenicidade.

No presente *status* de validação de métodos alternativos, não se dispõem, porém, de métodos *in vitro* que permitam a verificação final sobre resultados positivos, sendo os ensaios em animais a única alternativa tecnicamente viável para tal verificação. Porém, observa-se que a condução desses ensaios não é aceita na União Europeia, sendo ejetada por consumidores e mesmo fabricantes em outros países descartando o uso de ingredientes que apresentem resultados positivos em ensaios de mutagenicidade e genotoxicidade, pela inviabilidade de avaliação de sua segurança.

Para muitos ingredientes, contudo, já estão disponíveis estudos de exposição de animais ao longo da vida, possibilitando a estimativa de risco de indução de câncer pela exposição durante a vida para esses ingredientes. A princípio, substâncias com potenciais efeitos carcinogênico, mutagênico ou reprotóxico, denominados *compostos CMR*, não devem ser intencionalmente incorporadas em produtos cosméticos. No entanto, em algumas situações, essa incorporação é aceita desde que comprove que, nas concentrações em que são adicionados, tais produtos não constituam risco para a saúde do consumidor. Da mesma forma, se uma substância classificada como CMR for componente minoritário de um produto natural, uma impureza, ou uma contaminação devido ao processo de manufatura, o risco potencial por ela oferecido deve ser cuidadosamente avaliado.

Essa avaliação, que calcula o risco de indução a câncer pela exposição ao longo da vida, é feita a partir da estimativa do descritor de dose de indução T_{25} , definido por estudos em ani-

mais. A dose de indução T_{25} é a crônica, que provoca o surgimento de tumor em 25% dos animais, obtida em estudos em animais expostos ao agente agressor durante a vida, corrigindo-se a incidência natural observada nos grupos placebo. A dose de indução T_{25} é, então, convertida a um fator humano HT_{25} (Equação 6), com base em taxas metabólicas comparativas, e o risco de câncer é avaliado pelo aumento da dose de exposição real (Equação 7).

Equação 6 | Dose de exposição necessária à indução de câncer em humanos ao longo da vida.

$$HT_{25} = \frac{T_{25}}{\left(\frac{P_{humano}}{P_{animal}}\right)^{0,25}}$$

Em que:
 T_{25} = dose crônica necessária para indução de tumor em 25% dos animais
 HT_{25} = estimativa de dose para indução de tumor em humanos
 P = peso (em kg)

Equação 7 | Risco de câncer ao longo da vida.

$$\text{Risco ao longo da vida} = 0,25 \cdot \frac{DS}{HT_{25}}$$

Em que:
 HT_{25} = estimativa de dose para indução de tumor em humanos (Equação 6)
 DS = dose de exposição sistêmica (Equação 1)

► Gestão de risco

A etapa seguinte para a garantia de segurança de um produto compreende a gestão dos riscos, que consiste no estabelecimento de ações em função da classificação dos eventos potenciais provocados pela manifestação de um perigo.

Essa classificação costuma ser realizada em diversos setores de um negócio, como auxílio para a tomada de decisão, e pode ser feita com base em diversos aspectos do negócio e seus impactos específicos.

Deve-se, nessa classificação, estabelecer parâmetros de acordo com cenário e consequências observados na manifestação de um perigo: por exemplo, em termos de acidentes gerais,

Tabela 19.8 Classificação de eventos segundo suas possíveis consequências.					
Categoria	Dano humano (provocado pelo uso de um produto)	Dano humano (acidente)	Custo financeiro	Produção	Ambiente
Catástrofe	Fatalidades; lesões permanentes em diversos consumidores	Numerosas fatalidades	Perdas extensivas	Interrupção das atividades principais	Extensivos danos ambientais
Desastre	Lesões permanentes em alguns consumidores; eventos sérios em muitos consumidores	Múltiplas fatalidades	Perdas significativas	Interrupção das atividades principais	Importantes danos ambientais
Muito sério	Eventos adversos sérios em alguns consumidores	Fatalidades	Perdas significativas	Alterações significativas na produção	Significantes danos ambientais
Substancial	Eventos adversos suaves em muitos consumidores	Lesões permanentes; requer tratamento médico	Perdas importantes	Pequenas alterações na produção	Pequenos danos ambientais
Menores	Eventos adversos suaves em alguns consumidores	Primeiros socorros são suficientes	Perdas negligenciáveis	Sem efeito sobre trabalhos	Efeito ambiental negligenciável

considera-se uma “catástrofe” a ocorrência de um evento que provoca numerosas fatalidades. Enquanto isso, um que leva a fatalidades é considerado apenas como “muito sério”. Contudo, quando se fala na ocorrência de eventos adversos provocados por produtos cosméticos, é inconcebível considerar que a ocorrência de “apenas algumas fatalidades” não seja classificada como uma “catástrofe”. Assim, para os eventos adversos observados nos usuários de produtos cosméticos, sugere-se a aplicação de uma análise mais rigorosa nessa classificação, como a apresentada na Tabela 19.8.

Em função das consequências, do nível de exposição e da probabilidade de ocorrência do evento, o risco pode, então, ser classificado como sendo baixo, moderado, substancial, alto ou muito alto. Realiza-se tal classificação do risco por meio de diferentes técnicas, como, por exemplo, o estabelecimento de matriz de riscos ou o uso de nomograma (*tie-line*), uma das mais aplicadas, principalmente na área de segurança do trabalho.

Para se utilizar o nomograma (Figura 19.5), traça-se uma reta unindo as linhas referentes à probabilidade estimada para

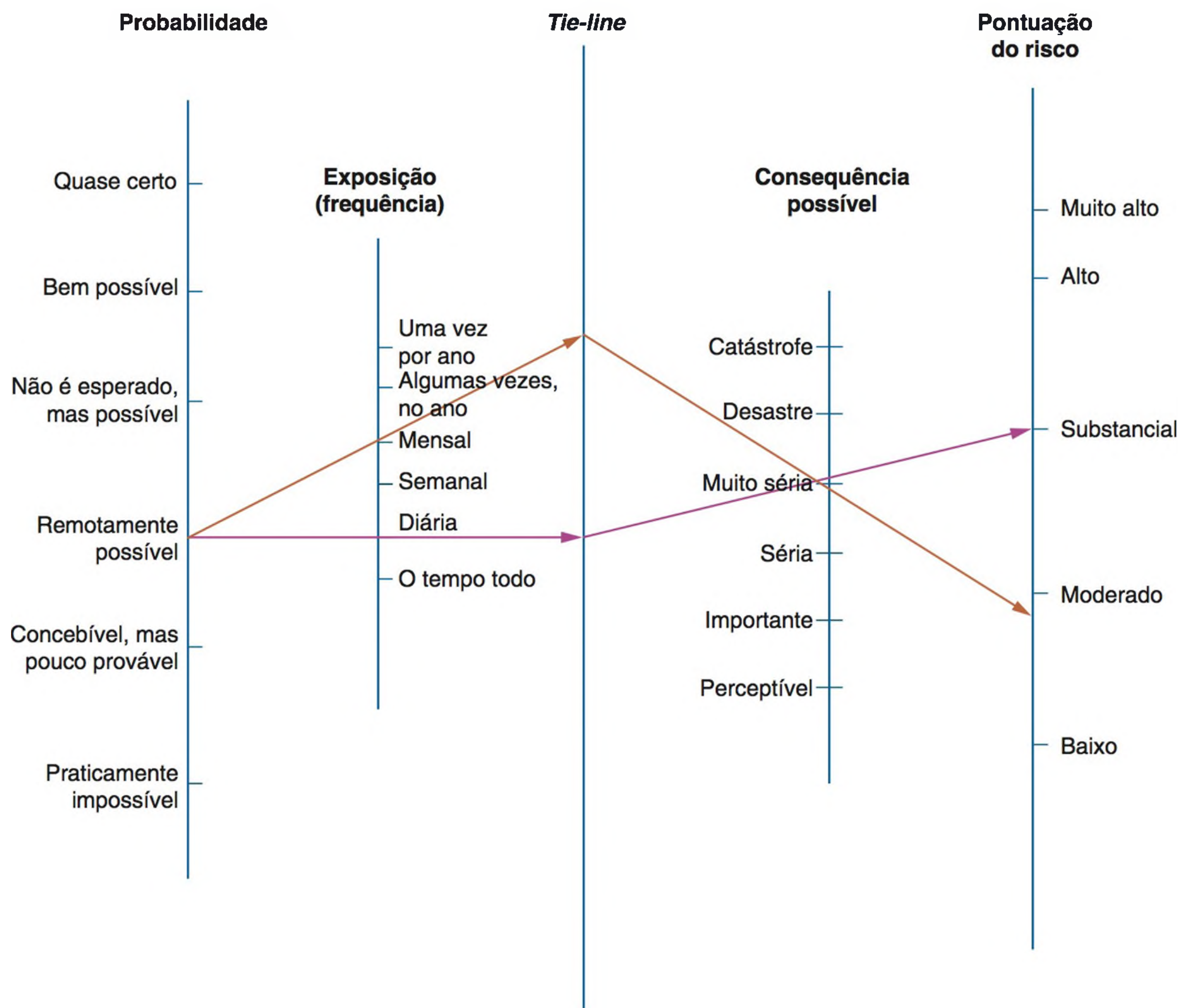


Figura 19.5 Exemplo de uso do nomograma de risco. No exemplo, são avaliadas duas situações para um mesmo perigo, cuja probabilidade de ocorrência é remotamente possível, mas que tem uma consequência considerada séria. Se a exposição ao perigo for pequena, por exemplo, mensal, esse risco é considerado de moderado a baixo (linha vermelha), Contudo, se a exposição for diária, o risco é substancial (linha roxa).

ocorrência do evento e da frequência de exposição, estendendo-a até a linha central. A partir desse ponto, delineia-se uma segunda reta, ligando o ponto da linha central à linha de pontuação de risco, que deve passar pela classificação de gravidade das consequências, de forma ao risco ser categorizado. A partir dessa classificação, são estipulados padrões de ação e prioridades, de modo a se consolidar o processo de gestão de risco.

O estabelecimento dessas prioridades na gestão de riscos é uma tarefa difícil, especialmente no tocante às ações governamentais, uma vez que há uma grande fragmentação entre o conhecimento, as políticas e as ações. A própria classificação de riscos é subjetiva e objeto de discussão permanente entre as diferentes partes interessadas. Desse modo, a ligação entre atores e seus interesses, assim como a relação funcional entre os aspectos científicos, os processos de avaliação e a governança de risco, precisam ser adequadamente compreendidos de maneira se ter uma adequada gestão de risco.

Baseando-se na percepção de que os testes de risco refletem sistemas sociopolíticos e padrões culturais, observa-se uma tendência à participação cada vez maior, por exemplo, de comitês científicos, clientes, colaboradores, investidores e fornecedores, na elaboração das políticas públicas referentes à segurança dos produtos e da população, em substituição ao que se observava no passado, como regra, quando havia uma nítida divisão entre a avaliação de riscos e a gestão de riscos. Assim, a governança de riscos passa de um processo no qual se aplicavam aspectos puramente regulatórios a um novo ambiente, que envolve a participação e a negociação com múltiplos atores, da gestão técnica a contextos legais, institucionais, sociais e econômicos.

Especialmente no controle de produtos químicos e na gestão de risco, muitos atores com interesses e concepções de risco variáveis influenciam a definição de onde e quando a avaliação de risco será realizada. Dessa forma, alguns itens prioritários, que representam evidentes possibilidades de mais riscos ou riscos cumulativos, são regulados diretamente pela autoridade sanitária. Contudo, considera-se que a governança do risco é suscetível a mudanças significativas do cenário, sofrendo impactos diretos de novas tecnologias, como, por exemplo, o desenvolvimento de novos métodos analíticos que permitem a detecção de contaminantes a menores concentrações, bem como de novos efeitos que tornaram os riscos visíveis.

Realiza-se a gestão de riscos na área cosmética em dois diferentes níveis: no manejo de riscos, exercido pela autoridade sanitária, e na gestão de segurança do produto, pelo fabricante. O manejo consiste, principalmente, no estabelecimento dos procedimentos diferenciados para autorização de comercialização, segundo as características do produto, pela especificação de padrões mínimos de qualidade, e na publicação de listas restritivas de ingredientes, listas de produtos proibidos e listas de ingredientes com funções específicas como conservantes, corantes e filtros solares, dentre outras medidas.

Quando há menor risco envolvido, a delegação da responsabilidade acerca da gestão do risco recai sobre o setor produtivo. Esse deve atender às normas regulamentadoras, estabelecendo um processo em que se realize a gestão de segurança, mas goza de certa autonomia, de forma a se permitir que o processo de inovação seja permanente e competitivo.

A gestão de segurança, também conhecida como gestão de segurança do consumidor, é um processo que deve, idealmente, ocorrer em paralelo ao processo de criação do produto, acompanhando-o durante todo seu ciclo de vida. Tal gestão

envolve diferentes momentos e participantes, e a garantia de segurança de um produto é consequência da adequada abordagem realizada em diferentes instâncias. Essas vão desde a seleção de ingredientes e apelos até a avaliação de segurança dos produtos, quando se faz um balanço da relação entre “custo” (risco) e benefício, na manutenção de padrões de qualidade e também no estabelecimento de um eficiente sistema de cosmetovigilância, pelo qual seja possível monitorar o comportamento de produtos e ingredientes, no mercado.

► Conclusão

Os produtos cosmecêuticos diferenciam-se dos cosméticos, segundo seus apelos de *marketing*, pelas suas propriedades de alteração de funções celulares e bioquímicas e também por terem maior capacidade de permeação, atingindo alvos celulares e moleculares em camadas mais profundas da pele. Contudo, os cosmecêuticos são desprovidos de regulamentação específica pelo não reconhecimento oficial do termo.

Tanto os produtos cosméticos quanto os cosmecêuticos podem provocar reações adversas e o primeiro, e talvez mais importante, aspecto impactante na avaliação de segurança dos produtos cosmecêuticos é o fato de que muitos continuam a ser comercializados como cosméticos. Porém, como os cosmecêuticos podem apresentar ingredientes ativos com propriedades terapêuticas, esses produtos passam a alterar funções e estrutura da pele, o que não é previsto para produtos cosméticos, devendo-se considerar, portanto, que há efeitos benéficos, mas com riscos se intensificados.

Com base nisso, sua avaliação de segurança de produtos cosmecêuticos deve ser mais criteriosa que para um cosmético, principalmente quando esta envolve a caracterização de ingredientes complexos e moléculas bioativas e tecnologias que promovam maior permeação cutânea. Hoje em dia, essa avaliação conta com diversas ferramentas e modelos que permitem a caracterização do perigo, que abrange a caracterização química, biológica e toxicológica dos ingredientes, contemplando, ainda, a análise de ingredientes minoritários, contaminantes e produtos de degradação. Alicerçando-se na avaliação do nível de exposição e da natureza do perigo, é possível avaliar o risco. A partir desse conhecimento, considerando critérios específicos de gestão de risco, são estabelecidas as condições ideais para uso de ingredientes e produtos, sem que se ofereça risco ao consumidor.

► Bibliografia

- A Centennial History of the Personal Care Products Council. Washington DC: Personal Care Products Council; 2010. Disponível em: http://www.personalcarecouncil.org/Content/NavigationMenu/About_Us/History/History.htm. Acessado em 29 de abril de 2011.
- Anvisa. Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005.
- Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick GF *et al.* Dermal sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) For Fragrance Ingredients. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 52: 3-23.
- Aschberger K, Micheletti C, Sokull-Klüttgen B, Christensen FM, Analysis of currently available data for characterizing the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health – Lessons learned from four case studies. *Environ. Int.* 2011[Article in press].
- Assmuth T, Hilden M, Benighaus C. Integrated risk assessment and risk governance as socio-political phenomena: A synthetic view of the challenges. *Sci Total Environ.* 2010; 408 (18): 3943-3953.

- Astill BD. Structure-Activity Relationships within and between Chemical Classes. In: Vouk VB, Butler GC, Upton AC *et al.* (editors). *Methods for Assessing the Effects of Mixtures of Chemicals*. 1987. p. 209-223.
- Basketter DA. Methyldibromoglutaronitrile: skin sensitization and quantitative risk assessment. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2010; 29(1): 4-9.
- Berne B, Boström A, Grahén AF, Tammela M. Adverse Effects of Cosmetics and Toiletries Reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. *Contact Dermat.* 1996; 34: 359-362.
- Birosová L, Mikulášová M. Development of triclosan and antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Med Microbiol.* 2009; 58(Pt 4):436-41.
- Blanco-Davilla, F. Beauty and the Body: The Origins of Cosmetics. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2000; 105(3):1196-1204.
- Cauwenbergh G. The Role of the Pharmaceutical Industry in Drug Development in Dermatology. *Clin. Dermat.* 2002; 20:467-473.
- Cosmeceuticals. New York: American Academy of Dermatology 2011. Disponível em: <http://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/cosmetic-treatments/cosmeceuticals>.
- Dweck AC. The internal and external use of medicinal plants. *Clin. Dermatol.* 2009; 27: 148-158.
- FDA History – Part II: The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act. [homepage on the Internet]. Washington DC: US Food & Drug Administration. [updated 2009 Jun 18; cited 2011 Apr 29]. Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240. World Health Organization; 2009.
- Gilpin S, Maibach H. Allergic contact dermatitis caused by farnesol: clinical Relevance. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2010; 29(4): 278-287.
- Groot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, Meeren HLM, Joost T, Jagtman BA, Weyland JW. *Arch Dermatol.* 1988;124(10):1525-1529.
- Grow JA. The Legislative History of the 1962 Drug Amendments: A Failure to Forget or A Lesson to Learn From? Harvard Law School, 1997. Disponível em: <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/189/jgrow.html>.
- Hall B, Steiling W, Safford B *et al.* European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49: 408-422.
- Hawthorn, S. Occupational Health & safety Practitioner. Reading: Risk Management Process. Government of Western Australia – Department of Commerce, 2009. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/39171432/Risk-Management#archive>.
- Held E, Johansen JD, Agner T, Menné T. Contact Allergy to Cosmetics: Testing with Patient's Own Products. *Contact Dermat.* 1999; 40: 310-315.
- Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM. Biomonitoring Equivalents for triclosan. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 58: 10-17.
- Kroes R, Kleiner J, Renwick A. The Threshold of Toxicological Concern Concept in Risk Assessment. *Toxicol. Sci.* 2005; 86(2): 226-230.
- Lindberg M, Tammela M, Boström A *et al.* Are Adverse Skin Reactions to Cosmetics Underestimated in the Clinical Assessment of Contact Dermatitis? A Prospective Study Among 1075 Patients Attending Swedish Patch Test Clinics. *Acta Derm. Venereol.* 2004; 84: 291-295.
- Lorenz C, Goetz NV, Scherunger M *et al.* Potential exposure of German consumers to engineered nanoparticles in cosmetics and personal care products. *Nanotoxicol.* 2011; 5(1): 12-29.
- Medicine: Eyes & Dyes. The Time Magazine, 1933 Dec.04. Disponível em: <http://www.time.com/time/printout/0,8816,746424,00.html>
- Mercosul/GMC/Resolução N° 07/05.
- Meyers B. Teach Science Concepts and Inquiry with Food and Cosmetics. Washington DC: FDA/NSTA Web Seminar. [updated 2008 May 6; cited 2011 Apr 29]. Disponível em: <http://chemeducator.org/sbibs/s0007002/spapers/720051rb.htm>.
- Millikan LE. Cosmetology, Cosmetics, Cosmeceuticals: Definitions and Regulations. *Clin. Dermatol.* 2001; 19: 371-374.
- OECD. Test n. 471- Bacterial Reverse Mutation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1997.
- OECD. Test n. 476- *in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1997.
- OECD. Test n. 482- Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *in vitro*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1988.
- OECD. Test n. 487- *in vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 2010.
- Risk assessment and management. In: Division of mechanical Engineering Postgraduate and Academic Visitors OH&S Manual. Sta Lucia: University of Queensland. . Disponível em: http://www.mech.uq.edu.au/MECHENG_OHS/OH&S%20MANUAL%20FILES/RISK_ASSESSMENT_AND_MANAGEMENT.html. Acessado em 15 de abril de 2011.
- Rivers JK. The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy. *Skin Therapy letter.* 2008;13(8): n/a © 2008 SkinCareGuide.com. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/587365>.
- Robert A Schwartz, Santiago A Centurion. Cosmeceuticals. [homepage in internet]. C 1994-2011. [updated 2010 Jun 22; cited 2011 Apr 15]. New York: E-medicine – Medscape LLC. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1067778-overview>
- Rodricks JV, Swenberg JA, Borzelleca JF *et al.* Triclosan: A critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. *Crit. Rev. Toxicol.* 2010; 40(5): 422-484.
- SCCP (Scientific Committee on Consumer Products), position statement on genotoxicity/mutagenicity testing without animal experiments. European Commission, 2009.
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on triclosan (antimicrobial resistance), 22 June 2010. European Union, 2010.
- SCHER/SCCP/SCENIHR scientific opinion on the use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for the safety assessment of chemical substances (draft – SCCP/1171/08). European Commission 2008.
- Take the Triclosan-Free Pledge. [homepage on the Internet]. The Campaign for Safe Cosmetics. c2001-2008. [cited 2011 Apr 10]. Disponível em: http://org2.democracyinaction.org/o/5500/p/dia/action/public/?action_KEY=5895
- The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th revision. European Union, 2006.
- Unece – United Nations Economic Commission for Europe. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS). 3rd ed. Geneva: United Nations; 2009.
- Willis CM, Shaw S, Lacharrière O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145:258-263.
- Yazdankhah SP, Scheie AA, Hoiby EA *et al.* Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview. *Microb. Drug Resist.* 2006; 12(2):83-90.
- Zoe Diana Draeos. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clin. Dermatol.* 2009; 27:431-434.

20

Métodos Alternativos de Avaliação da Segurança dos Cosmecêuticos

Chantra Eskes

Manuela Flego

David Basketter

- Introdução, 186
- Elaboração, validação e aceitação legal dos métodos alternativos, 186
- Desfechos de toxicidade para avaliação de segurança dos componentes de cosméticos, 187
- Efeitos tóxicos tópicos, 188
- Efeitos tóxicos sistêmicos, 194
- Conclusão, 200
- Bibliografia, 201

► Introdução

O conceito de *alternativas* é atribuído a Russel e Burch (1959), que definiram um *método alternativo* como todo aquele que pode ser utilizado para *substituir, reduzir ou refinar* (do inglês *replace, refine and reduce*) as experiências com animais na pesquisa, na avaliação ou na educação biomédica, o conhecido princípio dos “três R (3R)”. As alternativas de substituição são aquelas que possibilitam que um determinado objetivo seja alcançado sem a utilização de animais vertebrados vivos; as alternativas de redução são aquelas que fornecem um nível comparável de informação a partir do uso de menor número de animais ou de mais informações a partir do mesmo número de animais e, por fim, as alternativas de refino são aquelas que aliviam ou minimizam o potencial de dor, sofrimento e angústia.

Na Europa, as leis mais recentes exigem o uso de métodos alternativos de teste que sejam elaborados especificamente para os cosméticos. A sétima emenda à diretiva cosmética europeia (Cosmetics Directive 2003/15/EC), precedida pela regulamentação europeia (Cosmetics Regulation 1223/2009), proibiu o teste de produtos cosméticos finais e de componentes de cosméticos em animais (interdição de teste), assim como a comercialização na União Europeia de produtos cosméticos finais e de componentes de cosméticos testados em animais (interdição de comercialização). Essa interdição de testes com produtos cosméticos já prontos para o consumo entrou em vigor em 2004, enquanto a interdição de testes com componentes ou com combinação de componentes foi instaurada mais recentemente (março de 2009), mesmo que não haja alternativas para a experimentação em animais. A interdição de comercialização também foi instaurada em março de 2009 para produtos cosméticos finais e componentes de cosméticos testados em animais, para todos os efeitos relacionados com a saúde humana, com exceção de efeitos tóxicos de doses repetidas, efeitos tóxicos para a reprodução e toxicocinética. Para esses pontos mais complexos é previsto um prazo até 11 de março de 2013, mesmo que não haja alternativas para a experimentação em animais. Todavia, se surgirem problemas técnicos com a elaboração ou validação de métodos alternativos antes de 2013, existe a previsão de adiamento da interdição de comercialização, embora seja necessária uma combinação de decisões políticas.

Além das leis relativas aos cosméticos, a norma regulamentadora europeia para produtos químicos (REACH, sigla inglesa para *register, evaluation and authorization of chemicals*) também promove o uso de métodos alternativos de teste. Ela exige, por exemplo, que nos testes *in vitro* de irritação da pele e dos olhos sejam utilizadas substâncias comercializadas em volumes de 1 a 10 toneladas ao ano. Também estabelece regras gerais para adaptação do regime padronizado, que compreende o uso de métodos alternativos de teste. Por fim, a diretiva europeia de proteção dos animais utilizados para fins científicos (2010/63/UE) estabelece que os testes em animais não devem ser realizados “se houver outro método ou estratégia de análise de um determinado resultado que não envolva a utilização de um animal vivo e que seja reconhecido pela legislação da União Europeia”.

Uma revisão dos métodos alternativos (sem o uso de animais) mais promissores disponíveis para testes de cosméticos foi publicada em 2005 no contexto da 7ª Emenda (7th Amendment) à diretiva da União Europeia (UE) sobre cos-

méticos e estabeleceu cronogramas para o encerramento dos testes em animais. O processo foi coorganizado por ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) e a European Commission, e abrangeu cerca de 100 representantes da indústria, sociedades protetoras dos animais, associações de consumidores e a OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Uma atualização foi publicada em 2010 pelo ECVAM e apresentou como estava em 2009 a elaboração, a validação e a aceitação legal dos métodos alternativos nos diferentes aspectos da saúde humana em relação à Cosmetics Directive.

► Elaboração, validação e aceitação legal dos métodos alternativos

De modo geral, os órgãos regulamentadores aceitam os métodos alternativos para avaliação da segurança apenas depois de serem “validados” cientificamente. As alternativas validadas são aqueles métodos cuja relevância (base científica e capacidade preditiva do sistema de teste) e fidedignidade (reprodutibilidade dos resultados dos exames nos mesmos laboratórios e em laboratórios diferentes em diferentes ocasiões) tenham sido estabelecidas para um determinado propósito.

Um método alternativo para a realização de testes em animais consiste na combinação de um “sistema de teste” que possibilite a geração de dados físico-químicos ou *in vitro* a respeito das substâncias químicas investigadas e um “modelo de predição” (MP) ou um “procedimento de interpretação de dado”, que é um algoritmo bem definido de conversão desses dados em previsões de desfechos toxicológicos *in vivo*, sobretudo em animais ou seres humanos.

Os critérios e processos de validação dos métodos de testes foram elaborados e implementados na Europa pelo ECVAM e por sua divisão independente Scientific Advisory Committee (ESAC), nos EUA pelo Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), no Japão pelo Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) e pela OECD. A Figura 20.1 mostra um resumo das principais etapas no processo que vai da pesquisa básica até a validação e a aceitação legal dos métodos alternativos de teste. A principal função dos órgãos de validação é a promoção da aceitação científica e regulamentadora dos métodos alternativos de teste por meio de pesquisa, elaboração e validação de novos testes, com o propósito de contribuir para o princípio dos 3R.

Dependendo do avanço de um determinado método analítico alternativo, podem existir aplicações diferentes para o mesmo. Por exemplo, na avaliação de segurança de substâncias químicas na Europa (por meio da regulamentação REACH) os seguintes usos dos estudos *in vitro* foram previstos:

- Informações de testes *in vitro* validados: consideradas valiosas na determinação de propriedades deletérias de uma substância, possibilitando assim a substituição total ou parcial dos testes em animais. Neste caso, um critério importante para aceitação é a adequação do método de avaliação ao propósito de classificação e rotulagem
- Informações de métodos *in vitro* adequados (métodos que atendam aos critérios da ECVAM para o processo de pré-

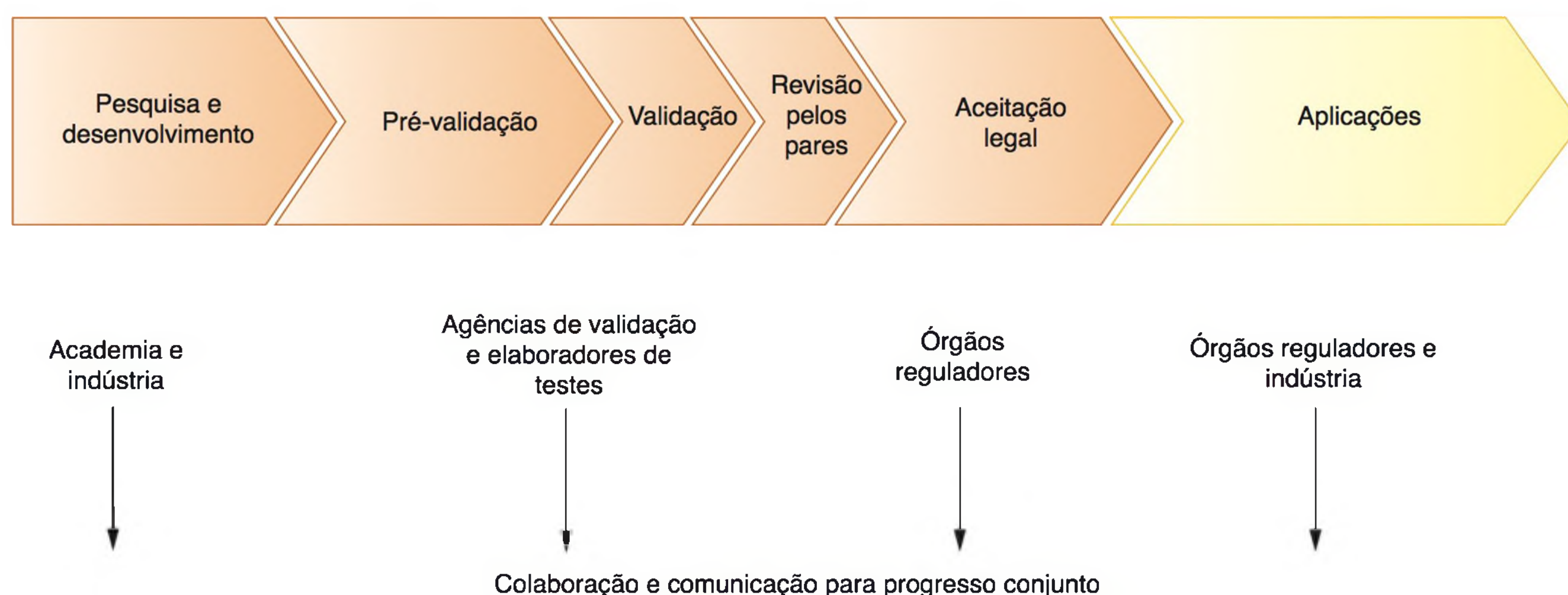


Figura 20.1 Principais etapas no processo que vai da pesquisa básica até a validação e a aceitação legal dos métodos alternativos de teste para determinação de riscos.

validação): podem ser utilizadas para determinar a existência de uma determinada propriedade deletéria

- Por fim, informações de testes *in vitro* também podem ser empregadas para obter *insights* dos mecanismos de ação, independentemente de seu estado de validação.

Desse modo, a validação científica dos métodos *in vitro* confirma o nível de relevância e confiabilidade a ser empregado na estrutura regulamentadora da detecção de resultados positivos e negativos na substituição total, na substituição parcial, na redução ou no aprimoramento dos testes em animais.

► Desfechos de toxicidade para avaliação de segurança dos componentes de cosméticos

A determinação do potencial tóxico é a primeira etapa na análise de risco e consiste em uma série de estudos de toxicidade realizados para detectar efeitos adversos, conhecidos como estudos de “desfechos” ou “efeitos na saúde”. Como já foi mencionado, apesar da importância cada vez maior no mercado, a categoria de cosméticos ainda está longe de ser definida, classificada ou regulamentada de maneira bem definida. Assim, ainda não há um arcabouço regulamentador bem definido que estabeleça as exigências de informação necessárias para a análise de segurança dos cosméticos.

Todavia, uma questão crucial para garantir a segurança dos cosméticos é o quanto o cosmético específico é absorvido pela pele ou por outras barreiras (dentes, mucosas da cavidade oral) e se ultrapassa os Thresholds of Toxicological Concern (TTC) e influencia de modo adverso os sistemas e órgãos do corpo. A passagem através da pele é uma informação fundamental para decidir quais desfechos finais serão relevantes para a análise de segurança dos cosméticos e/ou de seus componentes, diferenciando os estudos nos quais basta a avaliação dos efeitos tóxicos tópicos daqueles que também levam em consideração os efeitos tóxicos sistêmicos. Uma lista de desfechos que poderiam ser relevantes para a análise de segurança dos cosméticos e de seus componentes e que se

inclui nos estudos de toxicidade tópica e/ou sistêmica é apresentada adiante.

■ Efeitos tóxicos tópicos

- *Irritação e corrosão da pele*: lesão cutânea localizada aguda reversível (irritação) e irreversível (corrosão)
- *Irritação e corrosão da conjuntiva*: lesão localizada aguda reversível (irritação) e irreversível (corrosão) da conjuntiva ocular
- *Absorção/penetração cutânea*: o quanto e com que velocidade o material de teste consegue penetrar através da pele e dos tecidos subjacentes, além do potencial de absorção para a circulação sistêmica
- *Sensibilização cutânea*: indução de dermatite de contato alérgica após exposição ao material de teste
- *Efeitos tóxicos induzidos por radiação UV*: efeitos adversos induzidos pelo material testado em combinação com radiação ultravioleta ou luz visível
- *Genotoxicidade e mutagenidade*: o material testado induziu mutações genéticas e/ou outras alterações da estrutura, do conteúdo de informações e/ou do número de genes via interação do material testado com alvos DNA e/ou não DNA.

■ Efeitos tóxicos sistêmicos

- *Efeitos tóxicos sistêmicos agudos*: efeitos adversos que não se limitam ao local do contato entre o corpo e a substância, ocorrendo pouco tempo depois da administração de uma dose única da substância por uma ou mais vias de exposição – pele (“dérmica”), oral (“gavagem”), inalação
- *Toxicocinética e metabolismo*: o estudo das taxas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME, sigla inglesa para *absorption, distribution, metabolism, and excretion*) do material testado no corpo
- *Efeitos tóxicos subagudos e subcrônicos*: agravos relacionados com a disfunção persistente ou com a deterioração progressiva de células, órgãos ou múltiplos sistemas de órgãos consequentes à exposição repetida e prolongada
- *Carcinogenicidade*: câncer induzido por mecanismos genotóxicos ou não genotóxicos (p. ex., mecanismos promotores de crescimento)

- **Efeitos tóxicos sobre a capacidade de reprodução e o desenvolvimento:** efeitos adversos induzidos por uma substância na função sexual, na fertilidade e/ou no desenvolvimento de progênie normal.

Estudos sobre os efeitos tóxicos sistêmicos podem ser especificamente necessários, além dos testes específicos de efeitos tóxicos tópicos, quando os dados sobre absorção cutânea indicam um elevado nível de penetração dos componentes ou quando se espera um aporte oral substancial do produto (no caso de produtos utilizados para higiene oral e batons), e se recomendado por causa do perfil toxicológico e da estrutura química da substância. Os próximos parágrafos fornecem informações resumidas sobre os métodos alternativos mais avançados do ponto de vista de validação e regulamentação a serem utilizados para os desfechos relevantes para a análise de segurança dos cosmecêuticos e/ou seus componentes.

► Efeitos tóxicos tópicos

■ Irritação e corrosão da derme

De modo geral, a irritação da derme é definida em termos forenses, como “indução de lesão reversível da pele depois da aplicação de uma substância de teste por até 4 h”. Em contrapartida, a corrosão dérmica costuma ser definida como

“(...) indução de lesão cutânea irreversível, ou seja, necrose visível através da epiderme até a derme, depois da aplicação da substância testada por até 4 h. As reações corrosivas foram caracterizadas de acordo com a existência de ulcerações, sangramento, escaras sanguinolentas e, ao final do período de observação de 14 dias, pelo esbranquecimento da pele, por áreas de total alopecia e cicatrizes. O exame histopatológico deve ser aventado para esclarecer lesões que suscitem dúvidas.”

O método tradicional e internacionalmente aceito de avaliação *in vivo* de irritação e corrosão agudas da derme é a Test Guideline (TG) 404 da Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD TG 404). Todavia, alguns ensaios *in vitro* para pesquisa de corrosão cutânea foram avaliados em termos de pré-validação e validação na década de 1990. Esses esforços resultaram no certificado formal da validade científica de três alternativas *in vitro* desde 1998 pelo ESAC, que foram adotadas e incluídas nas diretrizes de análise da OECD desde 2004. Esses ensaios são os seguintes:

- Os testes com modelos de pele humana baseados em equivalentes de epiderme humana reconstruída (RhE) que utilizam a viabilidade celular (teste MTT) como desfecho (OECD TG 431). Os modelos validados inicialmente foram EPISKIN® e EpiDerm® RhE. Mais recentemente, dois outros modelos cutâneos, SkinEthic® RhE e Epidermal Skin Test EST-1000, foram validados como modelos de avaliação de corrosão cutânea
- O teste de resistência elétrica transcutânea (TER) *in vitro* em ratos emprega pele excisada de rato como sistema de teste e sua resistência elétrica como desfecho (OECD TG 430)
- O teste Corrositex®, que utiliza a penetração de substâncias testadas através de uma matriz de colágeno hidrogenada (biobarreira) e uma membrana-filtro de suporte, foi considerado útil para ácidos, bases e seus derivados (OECD TG 435).

Em relação à irritação da pele, visto que as reações sistêmicas têm uma participação mínima na modulação do potencial de toxicidade cutânea localizada de substâncias químicas, sistemas *in vitro* suficientemente complexos para simular a função de barreira da pele humana e a reatividade celular foram considerados modelos potenciais para prever o potencial de irritação cutânea de substâncias e foram avaliados na última década. Após uma prolongada revisão dos sistemas *in vitro* existentes e dos desfechos toxicológicos, um estudo de pré-validação do ECVAM foi realizado no período de 1999-2000, no qual foram analisados cinco promissores métodos *in vitro*, a saber: EpiDerm®, EPISKIN®, Prediskin®, o modelo da orelha de porco não perfundida e o teste funcional de integridade da pele de camundongo *in vitro* (SIFT). O estudo concluiu que, embora a reproduzibilidade dos dois modelos de pele humana (EpiDerm® e EPISKIN®) e do SIFT fosse aceitável, sua capacidade preditiva precisava ser melhorada. O ECVAM e sua força-tarefa sobre irritação cutânea recomendaram a otimização dos protocolos e dos modelos de previsão dos três ensaios. Aprimoramentos subsequentes foram feitos nos três ensaios, de modo que os protocolos de teste e/ou modelos de previsão otimizados atenderam aos critérios para inclusão em um estudo formal de validação.

O SIVS (Skin Irritation Validation Study) do ECVAM foi realizado no período de 2003 a 2006, e o objetivo desse estudo foi analisar se EpiDerm®, EPISKIN® e SIFT identificariam de maneira fidedigna substâncias químicas irritativas e não irritativas e, assim, substituir o teste de Draize (pesquisa de irritação da pele de coelho). Além do desfecho do estudo de validação e de uma revisão independente, a validade científica dos dois métodos de teste foi endossada em 2007 pelo ESAC da seguinte maneira:

- O ensaio EPISKIN® foi considerado um teste isolado confiável e relevante para a previsão de irritação cutânea de coelho quando o desfecho foi avaliado por redução de MTT e pôde substituir o teste de Draize (OECD TG 404) com o objetivo de diferenciar substâncias irritativas da pele (EU R38) e substâncias não irritativas da pele.
- O desfecho IL-1 α foi considerado um adjuvante valioso do ensaio MTT, visto que tem o potencial de aumentar a sensibilidade do teste sem reduzir sua especificidade. Esse desfecho poderia ser empregado para confirmar resultados negativos do MTT
- O ensaio EpiDerm® foi considerado capaz de identificar de maneira confiável irritantes cutâneos graças a sua elevada especificidade, mas resultados negativos poderiam exigir outros testes (p. ex., de acordo com a estratégia hierarquizada, como descrito na OECD TG 404). Foi recomendado aprimoramento adicional para aumentar o nível de sensibilidade do protocolo do EpiDerm®.

Em relação ao ensaio SIFT, pesquisa adicional foi recomendada antes de esse ensaio entrar na fase II do estudo de validação.

Depois da declaração do ESAC, o ensaio EpiDerm® foi modificado e resultou no protocolo modificado SIT (*Skin irritation test*). Além disso, um ensaio semelhante baseado no RhE, o método de teste SkinEthic® RHE, foi proposto para análise de irritação cutânea. Os dois ensaios se fundamentam em epiderme humana reconstruída e determinam ou preveem o mesmo efeito biológico do método validado e aceito EPISKIN® e poderiam, portanto, ser considerados testes semelhantes ao ensaio validado. Para analisar a validade científica

desses ensaios, estudos externos foram realizados para determinar se os dois ensaios atendiam aos padrões de desempenho definidos pelo ECVAM para testes *in vitro* de irritação cutânea. Na revisão realizada pelo ESAC, os dois ensaios foram aprovados e considerados válidos em 2008 porque alcançaram os critérios de desempenho e apresentam acurácia e confiabilidade suficientes para previsão de substâncias irritantes para a pele (R38) e não irritantes para a pele em comparação com o ensaio validado EPISKIN®, inclusive as limitações associadas.

O desempenho dos três métodos analíticos (EPISKIN®, EpiDerm® EPI-200 modificado e SkinEthic® RHE) foi reavaliado em 2009 segundo o United Nations Globally Harmonised System (GHS) para fins de classificação. Os resultados foram satisfatórios, de modo que a validade científica dos três métodos foi considerada acurada e, como tal, expandida para englobar a discriminação entre substâncias não classificadas e irritantes cutâneos da categoria 2 do sistema de classificação da UN GHS.

Os modelos de epiderme humana reconstruída (RhE) ganharam aceitação dos órgãos regulamentadores internacionais com a adoção pela OECD em 2010 da TG 439 (EC, 2009b; OECD, 2010a). Os métodos não foram elaborados para discriminar substâncias da categoria 3 (opcional) da UN GHS de substâncias irritantes leves de substâncias corrosivas. Todavia, na União Europeia, onde substâncias não incluídas na categoria 2 de GHS são consideradas não classificadas, o método é considerado um teste alternativo de irritação da pele. Desse modo, métodos *in vivo* de avaliação de irritação e corrosão agudas da derme não são mais necessários na União Europeia nem em outros países que adotam a legislação da UE, como os países sob influência econômica europeia (Figura 20.2). Um resumo das alternativas validadas e adotadas para irritação e corrosão da pele e suas aplicações legais é apresentado na Tabela 20.1.

Em relação ao uso de correlações estrutura-atividade (SAR) para identificação de risco potencial de corrosão cutânea, a abordagem habitual consiste em classificar as substâncias químicas

Tabela 20.1 Métodos <i>in vitro</i> validados e adotados para determinar irritação e corrosão da pele e seu <i>status</i> de validação e aceitação legal.		
Objetivo	Método analítico	Status
Corrosão cutânea	Modelos com epiderme humana reconstruída EPISKIN® EpiDerm® SkinEthic® EST-1000	Validados e adotados (OECD TG 431)
	Teste de resistência elétrica transcutânea (TER)	Validado e adotado (OECD TG 430)
	Teste de barreira com membrana Corrositex®	Validado e adotado (OECD TG 435)
Irritação cutânea	Modelos com epiderme humana reconstruída (RhE) EPISKIN® Skin Irritation Test (SIT) EpiDerm® EPI-300-SIT SkinEthic® SIT ^{42bis}	Validados e adotados (OECD TG 439)

segundo as Principal Component Analyses. Entre as diferentes SAR propostas para corrosão da pele, a skin irritation corrosion rules estimation tool (SICRET) é um exemplo. Apesar do seu nome, SICRET não é uma ferramenta computacional, mas uma abordagem analítica hierquizada que emprega limites de propriedades físico-químicas, alertas estruturados e testes *in vitro* para classificar as substâncias químicas.

Para a avaliação de irritação cutânea, existem sistemas comerciais como DEREK for Windows, TOPKAT e HazardExpert. Além disso, um modelo de uso liberado para o público (Q)SAR para previsão do potencial de irritação/corrosão localizada foi elaborado pelo German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) com base nos dados compilados a partir de procedimentos de notificação de substâncias químicas da União Europeia. Foi criado o Decision Support System (DSS) para a previsão de potencial de lesão cutânea e/ou ocular a partir de informações extraídas dessa base de dados. Até o momento, o modelo BfR-DSS para irritação cutânea parece ser o único modelo que foi submetido a avaliação e validação externa “transparente”.

Embora a aplicação dos modelos QSAR seja reconhecidamente restritiva em tamanho por causa, por exemplo, da pureza limitada, das classes químicas e estrutura semelhantes em seus conjuntos de treinamento, costumam ser reconhecidos como uma ferramenta valiosa para fins de triagem e priorização. Como consequência, quando aplicável, a abordagem mais efetiva para usar as previsões dos modelos QSAR poderia ser em associação às estratégias de teste integradas (*integrated testing strategies* – ITS), combinando esses dados a outras fontes de informação como testes *in vitro* para se obter uma avaliação baseada em evidências do risco das substâncias químicas.

Irritação e corrosão conjuntivais

A irritação ocular é, de modo geral, definida como a provocação de alterações no olho, após aplicação da substância testada na superfície anterior do olho, as quais são totalmente reversíveis nos 21 dias seguintes à aplicação. Por outro lado, a corrosão ocular ou lesão/irritação grave ocular costuma ser definida como a ocorrência de lesão tecidual no olho ou redu-

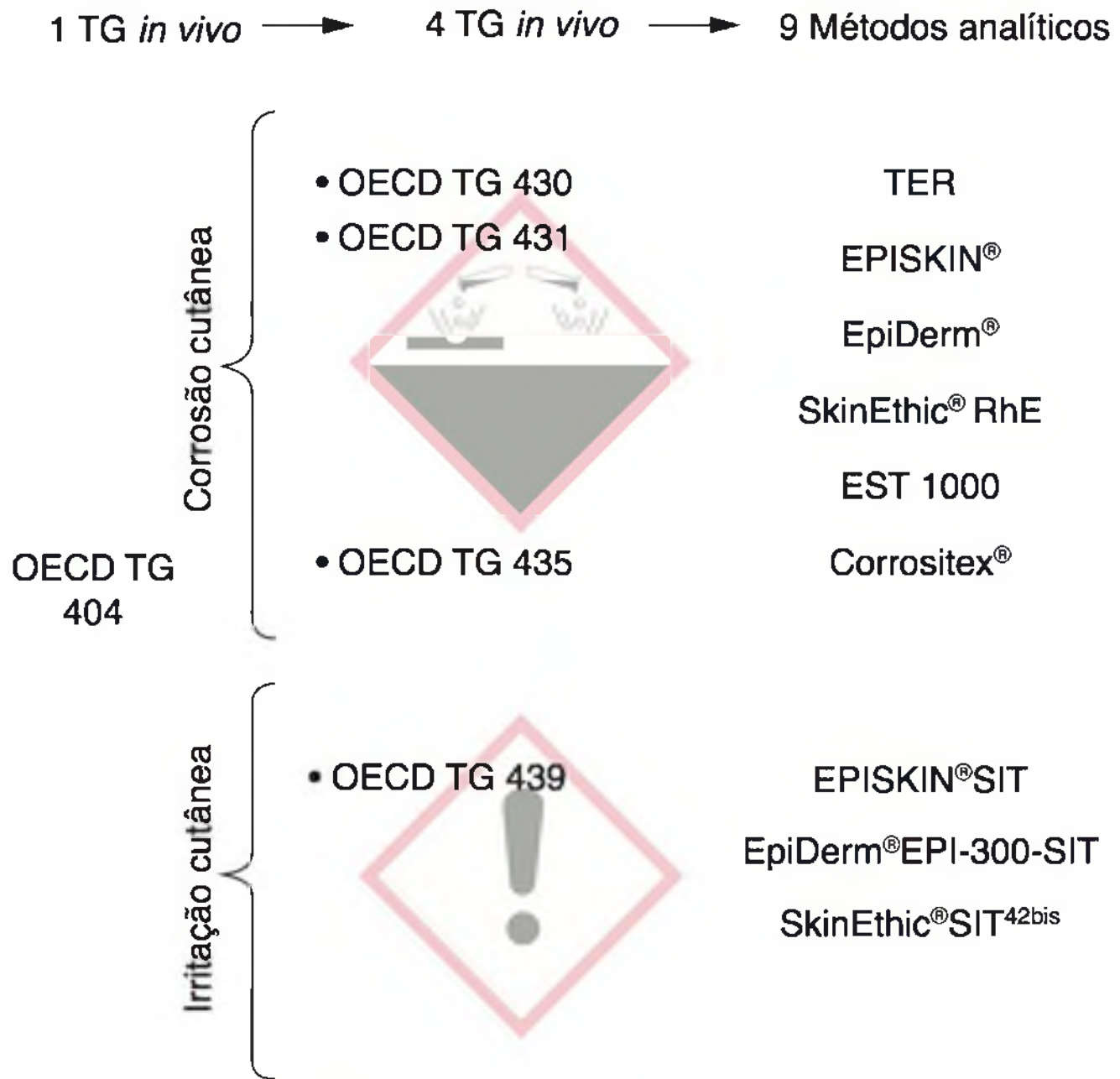


Figura 20.2 Métodos analíticos *in vitro* possibilitam a plena substituição na UE dos testes em animais de irritação e corrosão agudas da derme.

ção física importante da visão depois da aplicação da substância testada na superfície anterior do olho, que não reverte plenamente nos 21 dias seguintes à aplicação.

O teste convencional de potencial irritativo grave e de potencial de irritação ocular de substâncias químicas é teste no olho de coelho, que foi elaborado por Draize *et al.* (1944) e que se tornou o ensaio padrão internacional para toxicidade ocular aguda (OECD TG 405). O material testado é aplicado no saco conjuntival do animal e as subsequentes respostas fisiológicas são classificadas segundo exame visual cuidadoso dos efeitos na córnea, na íris e na conjuntiva que recebem escores numéricos, assim como o período de tempo necessário para a reversão dos possíveis efeitos.

Talvez, em decorrência da crueldade e da extrema preocupação do público, o teste de irritação ocular (teste de Draize) foi o primeiro a suscitar, já nas décadas de 1980 e 1990, esforços para a criação, a avaliação e a validação de métodos *in vitro* para substituí-lo. Seis grandes estudos multilaboratoriais foram realizados: o estudo europeu conjunto – UK EC/HO study; o estudo europeu COLIPA; o estudo alemão BGA/BMBF; o estudo norte-americano US CTFa; o estudo norte-americano US IRAG e o estudo japonês MHW/JCIA. Esses esforços resultaram na avaliação de cerca de 30 testes alternativos *in vitro*, na análise de centenas de materiais e na participação de um grande número de laboratórios.

Atualmente, alguns ensaios apresentaram reprodutibilidade e fidedignidade satisfatórias, mas nenhum método isolado conseguiu substituir o teste de Draize (de irritação ocular e cutânea). Os principais motivos identificados para esse desfecho foram os seguintes:

- A variabilidade das respostas *in vivo* de irritação ocular relacionada com a subjetividade da contagem, a falta de controle das condições de exposição e a variabilidade das respostas dos animais utilizados no teste
- O fato de que os testes *in vitro* são apenas um modelo parcial da complexa resposta *in vivo* de irritação ocular
- Os protocolos e os modelos de previsão que poderiam não ser suficientemente desenvolvidos naquela época
- A escolha de abordagens estatísticas para análise dos dados poderia não ter sido apropriada.

Embora esses testes ainda não tenham sido validados formalmente, a utilidade dos métodos *in vitro* submetidos a substancial avaliação já foi confirmada pelas agências regulamentadoras e por instituições e organizações de pesquisa para propósitos específicos e limitados.

Para promover a validação das alternativas *in vitro* que poderiam substituir o teste de Draize (no olho de coelho), uma revisão detalhada foi publicada por Eskes *et al.* em 2005 sobre o *status* das alternativas mais promissoras para o teste de irritação ocular. As alternativas mais promissoras para substituir o teste em animal foram identificadas e podem ser divididas em três grupos principais:

- Métodos organotípicos
 - BCOP (permeabilidade e opacidade de córnea bovina)
 - Teste em olho enucleado de galinha (ICE)
 - Teste em olho enucleado de coelho (IRE)
 - Teste na membrana corioalantoide de ovo de galinha (HET-CAM assay)
- Métodos com base em citotoxicidade/função celular
 - Ensaio de liberação de vermelho-neutro (NRR)
 - Teste de lise de hemácias (RBC)

- Extravasamento de fluoresceína (FL)
- Microfisiômetro, Cytosensor® (CM)
- Modelos reconstruídos em tecido humano
 - EpiOcular®
 - SkinEthic®, modelo de epitélio de córnea humana reconstituída (HCE)

Para reduzir a realização e/ou substituir o teste de Draize em olho de coelho por testes *in vitro*, geralmente se preconiza o uso de estratégias de análise, uma vez que é improvável que a gama de critérios de lesão e inflamação coberta pelo teste de Draize seja alcançada por um único teste *in vitro*. Em 2005, um grupo de trabalho organizado pelo ECVAM identificou e propôs uma estratégia analítica para fins regulamentadores para substituir ou reduzir a realização de testes em animais. A estratégia proposta e publicada por Scott *et al.* em 2010 combina os pontos fortes de ensaios *in vitro* específicos para atender às faixas necessárias de potencial de irritação e/ou classes químicas. Esta estratégia propõe, com base na provável irritação induzida pela substância testada, o uso de uma das seguintes abordagens hierarquizadas antes da progressão para outros testes *in vitro*: uma abordagem *bottom-up* (de baixo para cima), na qual a análise começa com testes que possam identificar com acurácia materiais que não precisam de classificação por irritação ocular, ou seja, capazes de diferenciar materiais não classificados de substâncias irritativas e muito irritativas, ou uma abordagem *top-down* (de cima para baixo), na qual a análise começa com métodos analíticos que conseguem identificar com acurácia agentes corrosivos oculares e irritantes significativos e distingui-los de substâncias irritativas e não classificadas.

Desde então, duas abordagens analíticas hierarquizadas serviram como base para os esforços de validação na Europa e nos EUA.

Métodos alternativos que conseguem identificar agentes irritativos significativos e, portanto, valiosos para iniciar uma abordagem *top-down* foram validados em 2007 e adotados pela OECD em 2009. São eles os modelos organotípicos *in vitro/ex-vivo* BCOP (permeabilidade e opacidade de córnea bovina) e ICE (teste em olho enucleado de galinha) como OECD TG 437 e 438. Outros dois ensaios *in vitro* baseados na função celular foram recentemente aprovados como válidos cientificamente pelo ESAC em 2009 para a identificação de substâncias muito irritativas, a saber, o microfisiômetro Cytosensor® e o teste de extravasamento de fluoresceína. O ensaio baseado em função celular, microfisiômetro Cytosensor®, também foi aprovado pelo ESAC, validado cientificamente como o primeiro ensaio adequado para a diferenciação entre materiais não classificados e substâncias irritativas e muito irritativas. É, portanto, útil para iniciar uma abordagem *bottom-up*. Todavia, já foi constatado que esse estudo é válido apenas para surfactantes hidrossolúveis e misturas contendo surfactantes (ou seja, a aplicabilidade é limitada). Os esforços de validação atuais parecem ter identificado o ensaio organotípico BCOP como um método promissor *in vitro* para diferenciar materiais não classificados dos irritantes e muito irritantes, contudo, ainda não foi validado para o domínio público.

Um resumo das alternativas aceitas e validadas disponíveis para o teste de irritação ocular é apresentado na Tabela 20.2. Esses ensaios validados *in vitro* representam um substituto parcial do tradicional teste *in vivo*, devendo ser utilizados em esquemas analíticos hierarquizados como o proposto por Scott *et al.* (2010) e integrados nas estratégias mais abrangentes.

tes como a recomendada pela OECD TG 405, UN Globally Harmonised System para classificação e marcação de risco proposto em 2009, e a REACH Endpoint Specific Guidance, proposta pelo ECHA em 2008. Embora a combinação de testes validados possa contribuir significativamente para a redução dos testes em animais, ainda não permite a substituição total do teste *in vivo*. Atualmente, ECVAM está colaborando com a associação europeia COLIPA na elaboração de estratégias de análise que combinem de ótima maneira os diferentes métodos validados. O objetivo é identificar as estratégias analíticas mais promissoras com base nos conceitos *top-down* e *bottom-up* que apresentam o maior impacto na redução dos testes em animais e os maiores benefícios e menores custos potenciais ligados a testes e previsões incorretas.

Além dos ensaios validados, alguns ensaios submetidos a estudos de validação oficial, mas que ainda não foram aprovados, parecem ser promissores, sobretudo para a diferenciação entre material classificado e não classificado (abordagem *bottom-up*). Entre esses ensaios estão Het-CAM (Figura 20.3), FL Invitox protocol 120 e NRR. Entretanto, avaliação adicional é necessária antes de esses ensaios serem considerados cientificamente válidos. Dois modelos de tecido humano reconstruído (RhT) [EpiOcular® e SkinEthic® Human Corneal Epithelium (HCE)] estão sendo submetidos atualmente à validação pelo ECVAM e COLIPA, para avaliar seu valor na discriminação entre material não classificado (NC) e material irritativo (Categorias 1 e 2), de acordo com o sistema de classificação UN GHS e posterior inclusão na estratégia analítica *bottom-up/top-down*. Dois outros ensaios, Ocular Irritation® assay e Slug Mucosal Irritation assay, estão sendo submetidos a estudos de validação. Finalmente, novos ensaios *in vitro* (EVEIT e PorCORA) possibilitam a avaliação da recuperação dos efeitos oculares, um desfecho não coberto pelos ensaios aceitos e validados atualmente.

Quanto aos modelos (Q)SAR de irritação ocular, constatou-se que muitos dos modelos (Q)SAR na literatura publicada se baseavam no mesmo grupo ou subgrupo de compostos testados, representando assim uma base de dados limitada para o teste de Draize. Os modelos descritos também eram restritivos em termos de sua cobertura química e em termos de tamanho do conjunto de treino. Além disso, muitos dos modelos existentes não foram elaborados de acordo com os sistemas atuais de classificação (p. ex., UN GHS), de modo que sua aplicabilidade precisaria ser pesquisada e, possivelmente, aprimorada. Desse modo, ainda são necessários desenvolvimento, validação e documentação adicionais dos sistemas *in silico* de toxicidade ocular localizada. Outros estudos também são sugeridos para determinar como os alertas estruturais

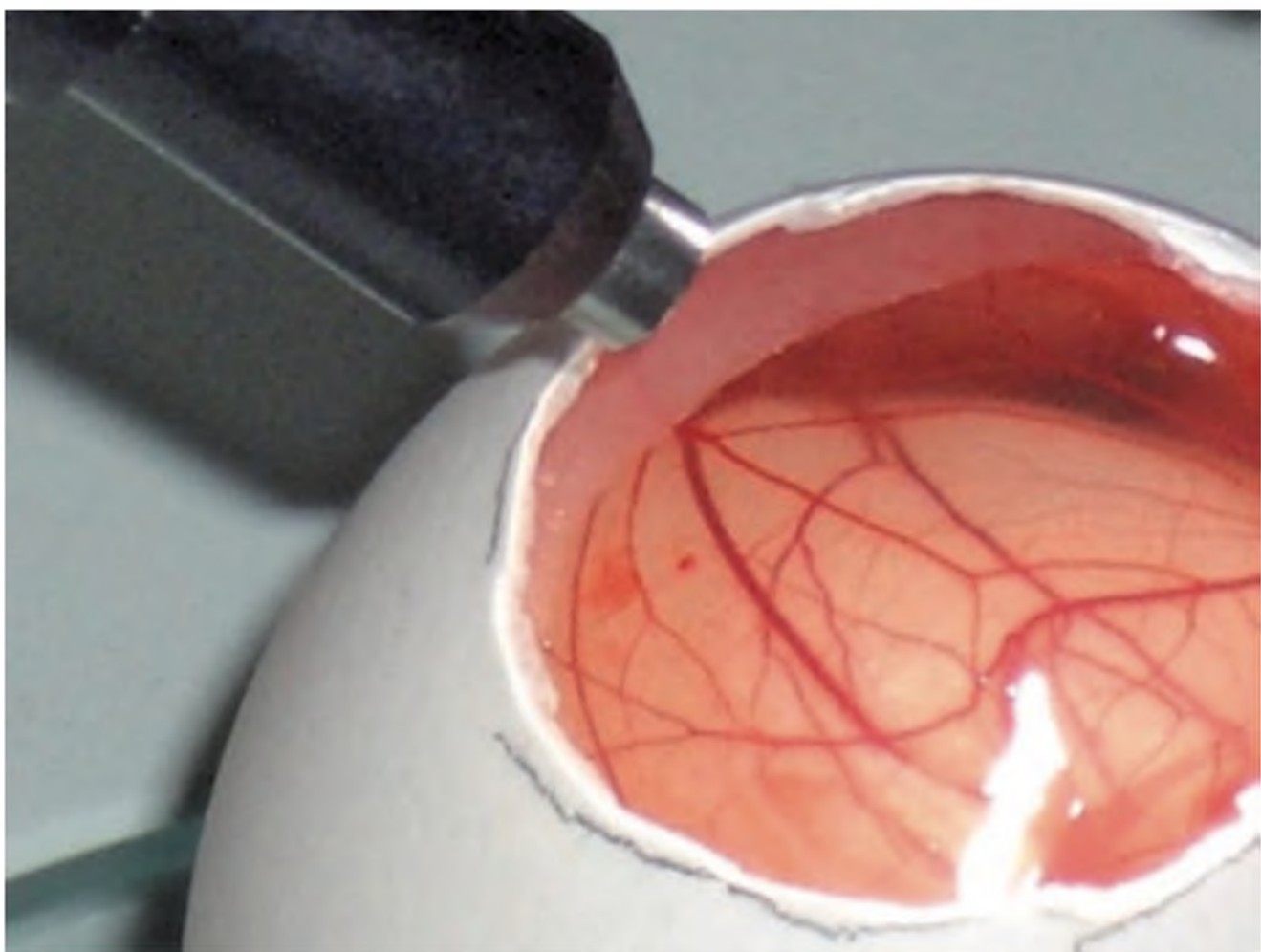


Figura 20.3 O ensaio Het-CAM determina hemorragia, lise e coagulação induzidas por um material de teste aplicado na membrana corioalantoide de ovos embrionados de galinha. No 9º dia, os ovos embrionados ainda não apresentam tecido nervoso e não há percepção de dor.

poderiam orientar a escolha de sistemas (uma bateria de) *in vitro* para quantificar os desfechos de toxicidade mais relevantes para um determinado composto.

■ **Sensibilização da derme**

Ao contrário da irritação cutânea, que é uma resposta localizada a um agravo cutâneo, a sensibilização cutânea envolve o sistema imune sistêmico. Substâncias químicas, que penetrem a epiderme viável, reajam de modo covalente com as proteínas da pele e provoquem trauma localizado, deflagram uma típica resposta do sistema imune. Essas substâncias químicas, conhecidas como sensibilizantes cutâneos, apresentam a capacidade de induzir hipersensibilidade de contato tardia (alergia de contato), uma resposta mediada por linfócitos T. Se houver contato adicional da mesma substância ou de uma substância semelhante em outros pontos da pele, é incitada uma reação inflamatória localizada característica deste tipo de alergia, frequentemente denominada dermatite de contato alérgica.

Durante muitos anos, o cobaio foi o modelo *in vivo* utilizado para a identificação de riscos de sensibilização cutânea, ou seja, a detecção das substâncias que apresentam a propriedade intrínseca de provocar sensibilização cutânea. O teste de Buehler (aplicação de substância na pele e oclusão) e o teste de maximização em cobaios eram os principais testes utiliza-

Tabela 20.2 Métodos <i>in vitro</i> validados e aceitos para avaliação de irritação ocular, seus propósitos, status, aplicação e limitações.			
Estratégia	Objetivo	Método analítico	Status
Abordagem <i>top-down</i>	Identificação de intensa irritação ocular Resultados positivos levam à classificação de irritação importante Resultados negativos descartam a necessidade de outros testes	BCOP (permeabilidade e opacidade de córnea bovina)	Validado e adotado (OECD TG 437)
		Teste em olho enucleado de galinha (ICE)	Validado e adotado (OECD TG 438)
		Microfisiômetro (Citotensor®) (misturas e substâncias hidrossolúveis)	Validado e sob adoção (Projeto OECD TG)
		Extravasamento de fluoresceína (misturas e substâncias hidrossolúveis)	Validado e sob adoção (Projeto OECD TG)
Abordagem <i>bottom-up</i>	Identificação de materiais não classificados Resultados negativos não são classificados Resultados positivos exigem análise adicional	Microfisiômetro (Citotensor®) (surfactantes hidrossolúveis e misturas contendo surfactantes)	Validado e sob adoção (Projeto OECD TG)
		BCOP (permeabilidade e opacidade de córnea bovina)	Validação depende de outras considerações

dos. Listas abrangentes de substâncias químicas testadas por esses procedimentos já foram publicadas. Próximo ao final do século 20, o ensaio do linfonodo local murino (LLNA) foi elaborado como um teste de redução/aprimoramento. A preservação do bem-estar dos animais utilizados, a natureza objetiva e quantitativa do objetivo, a previsão simples dos riscos de sensibilização cutânea e a plena validação independente deste ensaio tornaram-no o método *in vivo* preferido. Em 2002, foi aceito internacionalmente como OECD TG 429. Mais recentemente, em 2010, o ensaio do linfonodo local murino (LLNA) reduzido, que emprega um número menor de animais que o LLNA tradicional, foi validado e incluído na OECD TG 429 revisada. Além disso, duas modificações não radioativas do LLNA também foram aceitas pela OECD em 2010: o método LLNA: DA (desenvolvido por Daicel Chemical Industries, Ltd.) como OECD TG 442 a, que quantifica o conteúdo de adenosina trifosfato (ATP) via bioluminescência como indicador de proliferação de linfócitos, e LLNA: BrdU-ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) como OECD TG 442B, que utiliza 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU) não radiomarcada em um sistema de teste baseado no ELISA para determinação da proliferação de linfócitos.

Além da identificação dos riscos de sensibilização cutânea, o LLNA também fornece informações sobre a potência de uma substância química identificada como sensibilizador cutâneo que são cruciais para a avaliação de segurança. No LLNA, a medida de potência é denominada valor EC₃, a concentração necessária para provocar uma estimulação 3 vezes maior que a dos controles tratados com veículos conhecidos. O dado importante é que os valores EC₃ se correlacionam bem com limiares preditivos de teste em seres humanos. Também vale a pena mencionar que essa correlação emprega os dados disponíveis de limiar de experimentos em seres humanos e não define diretamente limiares de indução ou incitação associados a limites de exposição segura para os usuários. Para isso é realizada uma avaliação quantitativa de risco (QRA) usando informações específicas de exposição ao produto.

Para mais bem compreender o desafio de fazer uma avaliação de segurança usando métodos *in vitro* para determinar sensibilização cutânea, deve-se considerar como os métodos *in vivo* são realizados. A QRA para sensibilização cutânea emprega o valor EC₃ do LLNA para prever o limiar de indução de sensibilização no HRIPT (observe que não é realizado teste em seres humanos). Esse limiar é rebaixado por vários fatores de incerteza (segurança) com o propósito de determinar um nível aceitável máximo de exposição. Há alguns pontos importantes que precisam ser mencionados. Em primeiro lugar, a exposição é medida em termos de dose por unidade de área, fundamental para a sensibilização cutânea, e o nível máximo de exposição é calculado para tipos específicos de produto, visto que os fatores e incerteza incorporam elementos da natureza da possível exposição (p. ex., lavagem *versus* leave-on), assim como a matriz do veículo na qual ocorre a exposição. A QRA foi avaliada para uma gama de alergênicos, inclusive fragrâncias, metais de transição e conservantes. Também foi ajustada para levar em conta a exposição em superfícies mucosas. Além disso, ao combinar doses diárias de múltiplas exposições (produtos), oferece uma maneira de estabelecer níveis abrangentes de exposição segura. Como em outras áreas da toxicologia, a QRA parte de pressupostos e deve ser encarada como uma orientação em uma tomada de decisão final sobre segurança, e não como uma ferramenta de precisão.

Neste capítulo, a questão fundamental é como alcançar a mesma qualidade de avaliação de sensibilização cutânea sem o uso de animais de laboratório. Esta meta parece mais realista hoje do que há alguns anos, embora recentemente tenha sido aventado que a substituição total dos testes *in vivo* para todos os componentes de cosméticos e cosméticos só será possível no final desta década. Não é apropriado descrever aqui os detalhes dessa publicação, portanto, faremos um resumo. A possibilidade de previsões com base na estrutura química ainda tem utilidade limitada. Em contrapartida, essas abordagens oferecem alguns benefícios muito específicos, sendo um deles o fato de que não é necessário sintetizar a substância química para testar seu potencial de sensibilização. A estimativa da reatividade química por meio de avaliação de ligação peptídica, sobretudo se combinada a outras informações, realmente reforça a noção de que os esforços *in vitro* estão evoluindo bem. Na verdade, alguns grupos acreditam que a compreensão da química reativa é a etapa crucial para a criação de uma alternativa *in vitro* para a pesquisa de sensibilização cutânea.

Os ensaios baseados em células são promissores, sobretudo aqueles que utilizam linhagens celulares semelhantes às células dendríticas. Esses ensaios já foram objeto de avaliação interlaboratorial, mas muitos dados ainda não foram publicados. Todos os ensaios baseados em células (e os métodos alternativos mencionados anteriormente) apresentam uma limitação, ou seja, só fornecem dados sobre um aspecto do mecanismo de indução de sensibilização. Por exemplo, os ensaios de ligação peptídica fornecem dados sobre o potencial de reatividade química, mas não dizem nada sobre a biodisponibilidade cutânea, a capacidade de produzir sinais de alerta ou a antigenicidade intrínseca da estrutura automodificada quimicamente da proteína. Desse modo, só podem ser considerados ensaios que substituam parcialmente os testes em animais. Entre os ensaios mais evoluídos, três estão sendo submetidos a um estudo de pré-validação coordenado pelo ECVAM, no qual a capacidade de transferência e reprodutibilidade dos testes está sendo avaliada com vistas ao seu futuro uso em uma abordagem integrada para alcançar a substituição plena de testes em animais; são eles:

- *Direct peptide reactivity assay* (DPRA), que avalia a reatividade de substâncias químicas com nucleófilos modelos como tiol para simular as taxas relativas nas quais é provável que uma substância química reativa se ligue aos nucleófilos cutâneos e dois testes baseados no uso de linhagens celulares semelhantes às células dendríticas e citometria de fluxo para monitorar a indução de marcadores de superfície celular depois de exposição à substância química
- *Myeloid U937 skin sensitization test* (MUSST), no qual são detectadas alterações na expressão do marcador de superfície celular CD86 graças ao uso da linhagem celular U937
- *Human cell line activation test* (h-CLAT), no qual é registrada a modulação da expressão dos marcadores de superfície celular CD86 e CD54.

É importante mencionar que esses métodos estão sendo avaliados apenas em relação à identificação de risco, e não quanto à potência; não seriam, pois, suficientes como teste isolado para substituir os testes em animais para fins de avaliação de segurança na indústria de cosméticos.

Para conseguir um equivalente não animal para LLNA ou testes em cobaio, parece mais provável a necessidade de combinar os dados dos vários elementos do processo de indução. Um esboço de uma abordagem estratégica desse tipo foi publi-

cado por Basketter e Kimber em 2009. Uma primeira tentativa de por em prática essa teoria foi publicada recentemente, com um bom grau de acurácia (aproximadamente 85%) em termos de identificação e caracterização de potência de substâncias químicas que são sensibilizadores cutâneos. Nenhuma dessas abordagens recebeu validação formal.

A Figura 20.4 mostra uma estratégia que poderia ser seguida para a avaliação de sensibilização cutânea sem o emprego de animais. A maneira mais simples de fazê-lo, pelo menos em termos de desfecho, é certificar-se de que a substância química em questão não é um sensibilizador cutâneo. Neste caso a análise de segurança torna-se fácil. Assim, usando os algarismos 1 a 4, em que cada elemento é “negativo” em cada componente, quanto mais resultados *in vitro* consistentes, maior a confiança na ausência de sensibilização cutânea. Por outro lado, se cada elemento for positivo, então os elementos se superpõem e os 4 *inputs* convergem, havendo um grau elevado de confiança ao dizer que a substância é um sensibilizador cutâneo. Se os dados das quatro áreas não forem consistentes, então é preciso reavaliar, mas uma decisão óbvia seria que a previsão negativa de biodisponibilidade não supera desfechos positivos nas outras três áreas.

Depois que for formada uma ideia da potência relativa de um sensibilizador cutâneo identificado, essa informação pode ser utilizada nos processos de avaliação de risco. Esses processos são descritos com detalhes em outra parte desta obra, e resumidamente englobam:

- Uma avaliação de risco comparativa, na qual a segurança de um novo sensibilizador cutâneo é comparada com os compostos que já são utilizados de maneira segura
- Uma avaliação de risco quantitativa (QRA), na qual os fatores de segurança são aplicados a um limiar definido de sensibilização.

Por fim, também é possível combinar essas duas técnicas de avaliação de risco.

■ Efeitos induzidos pela radiação UV

Os componentes e as misturas de componentes que absorvem a luz UV (sobretudo filtros UV utilizados, por exemplo,

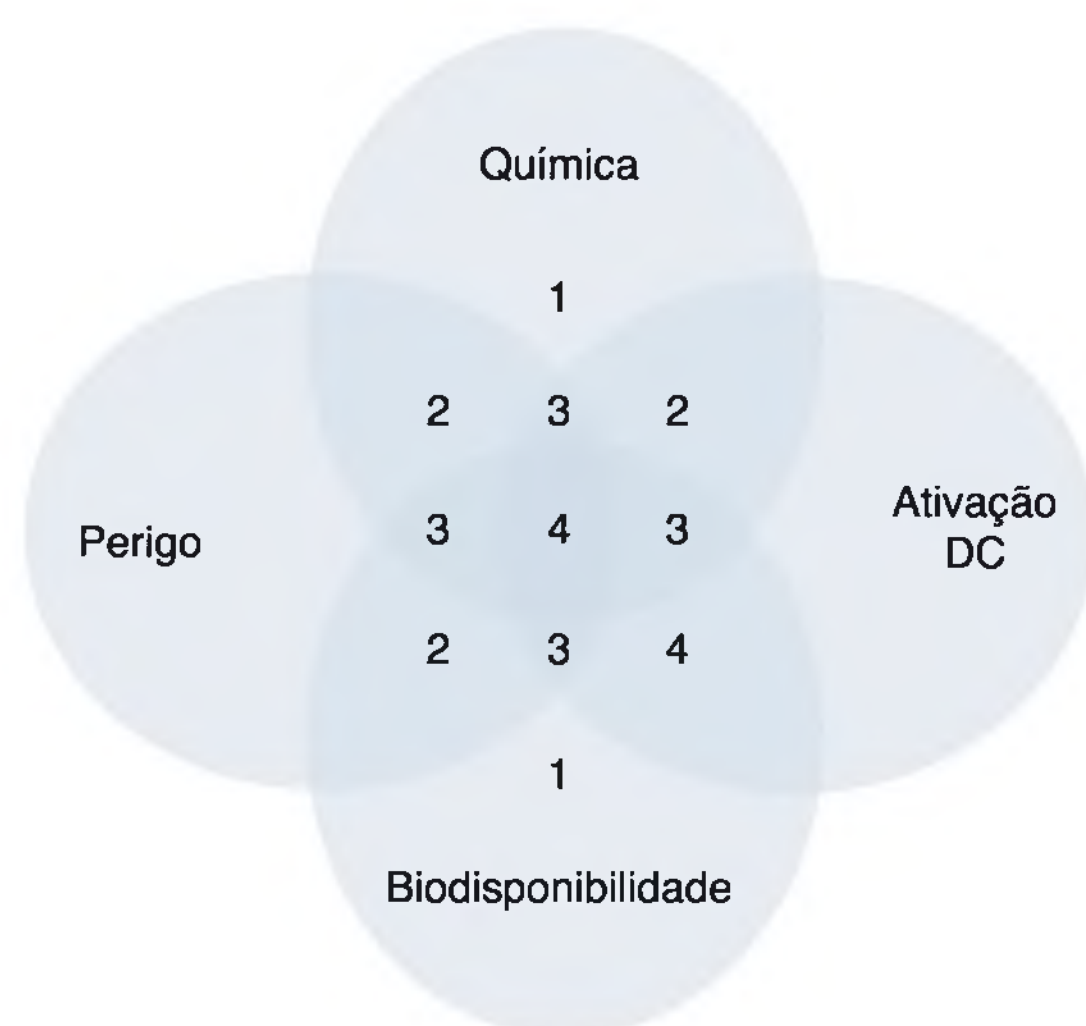


Figura 20.4 Estratégia proposta de avaliação de sensibilização cutânea sem o uso de animais.

para garantir a fotoestabilidade dos cosméticos ou usados em produtos para proteção contra a luz solar) devem ser testados quanto ao seu potencial de fototoxicidade aguda e fotogenotoxicidade. A avaliação de potencial de fotossensibilização (fotoalergia imunológica) não é exigida especificamente, mas costuma ser realizada. Uma revisão de grande porte dos métodos alternativos atualmente disponíveis foi publicada em 2005 por Liebsch *et al.* Esta revisão foi atualizada por Zuang *et al.* em 2010.

Depois de um estudo metódico de validação multicêntrico e com múltiplos estágios (1992-1998), o teste *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test (3T3-NRU-PT) foi aceito internacionalmente desde 2004 como OECD TG 432, e seu uso passou a ser recomendado como teste pré-clínico básico para fototoxicidade aguda. De modo geral, o 3T3-NRU-PT é considerado um teste de triagem básico para identificar potencial de fototoxicidade aguda. Dois outros testes *in vitro*, formalmente avaliados em estudos cegos controlados, RBC Phototoxicity Test (RBC-PT) e Human 3-D Skin Model Phototoxicity Test (H3D-PT), são considerados testes adjuvantes úteis e importantes para superar algumas limitações do 3T3-NRU-PT, a saber: a tolerância relativamente baixa à UVB dos fibroblastos 3T3 e a incapacidade de modelar a biodisponibilidade de substâncias aplicadas topicamente na pele. Além disso, o RBC-PT possibilita a avaliação dos mecanismos de fototoxicidade envolvidos. Em suma, a identificação de riscos de fototoxicidade aguda é considerada suficientemente coberta pelos testes *in vitro*, de modo que os testes com animais para este desfecho podem ser totalmente substituídos.

No campo da fotogenotoxicidade, quase toda a bateria de testes *in vitro* de toxicidade genética já foi (ou está sendo) convertida em protocolos de avaliação dos testes de fotogenotoxicidade. Testes exclusivamente preditivos de mutação gênica, por exemplo, Photo-Ames Test (P-Ames) e Photo-Thymidine Kinase Test (P-TKT), tornaram-se menos importantes que a pesquisa de efeitos clastogênicos (p. ex., Photo-Chromosome Aberration Test [PCAT] e Photo-Micronucleus Test [P-MNT]). Além disso, foram elaborados vários testes indicadores promissores, tais como Photo-Comet Assay (P-Comet). Apesar de seu uso rotineiro, até o momento nenhum dos novos testes de fotogenotoxicidade foi validado formalmente. O P-MNT e o P-Comet estão sendo avaliados em um estudo interlaboratorial de validação formal.

Na área da fotoalergia (fotossensibilização), como consequência de testes *in vitro* preditivos de sensibilização de contato tardia (alergenicidade) potencial sem o envolvimento de luz, em razão da falta de capacidade modelos dos mecanismos complexos subjacentes à alergia, não existem atualmente métodos *in vitro* promissores para prever o potencial de fotossensibilização. Um método *in vitro* de triagem, que modela a ligação covalente de uma substância química fotoativada à albumina sérica humana, pode se tornar relevante. Embora a ligação de uma substância química fotoativada às proteínas seja um pré-requisito para a fotoalergia, isso não é um fator preditivo suficiente. As únicas alternativas promissoras atualmente em desenvolvimento são aprimoramentos *in vivo*, como o PPLNA (Photo Local Lymph Node Assay). Assim que forem elaboradas e aceitas uma estratégia e uma bateria de testes *in vitro* confiáveis e preditivas para a avaliação do potencial de sensibilização no “escuro”, tornar-se-á possível sua adaptação a testes de fotossensibilização semelhantes.

■ Absorção/penetração na derme

Um teste *in vitro* de absorção/penetração na pele foi regulamentado internacionalmente desde 2004, o OECD TG 428, como uma alternativa para o teste convencional de absorção cutânea realizado em animais de laboratório (OECD TG 427). Este teste *in vitro* é considerado um substituto completo dos estudos de dose única. Os únicos desfechos não cobertos por este método analítico são: a aplicação tópica repetitiva padronizada, a combinação de absorção/penetração na pele com metabolismo e cinética sistêmica. O documento de orientação número 28 da OECD para a realização de estudos de absorção cutânea descreve as circunstâncias nas quais seria apropriado o uso do método *in vitro*.

As vantagens do método *in vitro* em relação ao método *in vivo* são a possibilidade de ser utilizado igualmente bem em pele de seres humanos e pele de outras espécies; várias medidas podem ser repetidas a partir do mesmo indivíduo ou de vários indivíduos diferentes; não são utilizados animais vivos; as condições de exposição do uso pretendido podem ser investigadas; uma maior gama de formulações físicas pode ser investigada (inclusive sólidos e grânulos); o impacto da lesão cutânea sobre a absorção pode ser avaliado sem questionamentos éticos. O método *in vitro* também pode ser utilizado com substâncias não radiomarcadas, que são substancialmente metabolizadas. Uma limitação associada à abordagem *in vitro* é que as condições de imersão do fluxo sanguíneo periférico não podem ser totalmente reproduzidas. Contudo, a absorção cutânea é basicamente um processo passivo, e estudos que utilizam condições experimentais *in vitro* apropriadas produzem dados sobre uma ampla gama de substâncias químicas que comprovam a utilidade desse método. Esses métodos se mostram úteis, por exemplo, na comparação do aporte de substâncias químicas (formulações diferentes) na pele e através da pele. Eles também são úteis para a avaliação do risco associado à absorção percutânea em seres humanos.

É preciso mencionar que o método *in vivo* apresenta algumas desvantagens, como o uso de animais vivos, a necessidade de material radiomarcado para propiciar resultados confiáveis, dificuldades em determinar a fase inicial de absorção e as diferenças na permeabilidade da espécie preferida (rato) e da pele humana. Na verdade, a pele animal é geralmente mais permeável, e isso geralmente superestima a absorção percutânea em seres humanos.

A utilização de métodos *in vivo* e/ou *in vitro* também depende da situação avaliada. Dependendo do uso proposto para a substância testada, um estudo *in vitro* pode ser feito isoladamente ou como primeira avaliação da penetração cutânea. Se for necessária uma avaliação mais aprimorada da absorção dérmica, os dados *in vitro* e *in vivo* são considerados em conjunto. Todavia, a escolha de um determinado método ou por uma associação de testes deve obedecer às exigências das autoridades/órgãos regulamentadores específicas. Na Europa, por exemplo, não devem ser realizados estudos *in vivo* de absorção/penetração com cosméticos ou com seus componentes.

► Efeitos tóxicos sistêmicos

■ Efeitos tóxicos agudos

A maioria da matéria-prima bruta encontrada em formulações cosméticas provavelmente já foi registrada como novas

substâncias químicas, pois também são encontradas em outros produtos. Assim, seria de se esperar o registro prévio de quaisquer efeitos tóxicos agudos, sendo incomum a notificação de novos dados sobre toxicidade aguda. Além disso, embora os dados sejam antigos (não atendendo aos padrões modernos de análise nem aos padrões GLP [Good Laboratory Practice]), são suficientes para a avaliação de toxicidade aguda e devem ser levados em conta antes da realização de novos testes *in vitro* de toxicidade aguda.

Os dados dos testes históricos de toxicidade aguda devem ser revistos para identificar quaisquer componentes com valores baixos de LD₅₀ em relação a níveis de exposição prováveis com as novas formulações cosméticas. Sempre é apropriado levar em conta as crianças pequenas nesta análise e pressupor que elas podem sofrer exposição acidentalmente elevada. Todavia, tendo em vista a exposição geralmente baixa aos componentes individuais de um produto cosmético, a toxicidade aguda raramente é um fator limitante na avaliação de segurança dos componentes dos cosméticos.

Se for necessário gerar novos dados, então um dos três métodos analíticos de refinamento adotados pela OECD para avaliação de toxicidade oral aguda precisaria ser utilizado. Os testes são o OECD 420: método de dose fixa (OECD, 2001a), OECD 423: método de classe tóxica aguda (OECD, 2001b) e OECD 425: procedimento *up and down* (OECD, 2008). Todos são considerados aprimoramentos do teste tradicional LD₅₀.

Mais recentemente, os testes de citotoxicidade para fazer estimativas de doses iniciais para determinar toxicidade sistêmica oral aguda foram validados e recomendados para uso com propósitos regulamentadores (veja OECD Guidance Document 129 adotado em 2010). Os ensaios validados considerados adequados para esta finalidade incluem fibroblastos de camundongos BALB/c 3T3 e queratinócitos epidérmicos humanos normais (NHK) usando a captação de vermelho-neutro (NRU) como desfecho de citotoxicidade. A abordagem envolve o uso de valores de IC₅₀ do teste *in vitro* de citotoxicidade basal para prever um valor LD₅₀ para uso como dose inicial do método de classificação de efeitos tóxicos agudos ou o procedimento *up and down*. Constatou-se que têm o potencial de reduzir o uso de animais em até 50%.

Além disso, um estudo realizado por Bulgheroni *et al.* em 2009 investigou a possibilidade para identificar compostos atóxicos (LD₅₀ > 2.000 mg/kg) usando dados de estudos de toxicidade com doses repetitivas (duração: 28 dias). Um limiar NOAEL (sigla inglesa para *non observed adverse effect level*) foi estabelecido para possibilitar a correta identificação de 63% dos compostos não tóxicos, enquanto menos de 1% dos compostos deletérios foi classificado incorretamente como atóxico. A abordagem proposta poderia ter um impacto imediato sobre os testes de componentes dos cosméticos na Europa, onde a interdição de testes de toxicidade aguda e a comercialização de componentes dos cosméticos entraram em vigor em março de 2009, pois poderiam filtrar mais de 50% das substâncias.

Além disso, estudos distintos foram realizados com o propósito de avaliar a concordância entre as classificações regulamentadoras de toxicidade aguda, dérmica e/ou inalatória. Os resultados descritos por Zuang *et al.* em 2010 de análises realizadas em 1.569 substâncias químicas da New Chemicals Database mostraram uma concordância de 100% entre as vias oral e dérmica para as substâncias não classificadas e em apenas uma substância a classificação dérmica foi maior do que a associada à via oral. Achados semelhantes foram publicados recentemente (em 2010) por Creton *et al.* com um conjunto

menor de dados químicos, confirmando que os estudos dérmicos agudos não parecem acrescentar valor aos dados obtidos por estudos orais no tocante à classificação de risco de substâncias químicas.

Por fim, um projeto de pesquisa integrado da UE (A-Cute-Tox) foi realizado no período de 2005 a 2010. A pesquisa tentou empregar os dados *in vitro* de diferentes sistemas celulares e modelos *in silico* para elaborar estratégias de análise sem o uso de animais com o intuito de prever toxicidade sistêmica oral aguda em seres humanos. Os detalhes foram descritos por ECVAM, em 2010. De modo sucinto, alguns métodos *in vitro* e *in silico* foram selecionados como os mais promissores e foram feitas três propostas de estratégias analíticas *in vitro*. Atualmente, está sendo avaliada a capacidade preditiva das estratégias propostas por meio de comparação com os novos dados gerados durante o estudo.

■ Toxicocinética e metabolismo (bioativação)

Toxicocinética representa a biodisponibilidade de uma substância e sua cinética e seu destino metabólico no corpo. A toxicocinética é avaliada por meio de estudos das taxas de ADME de uma substância. As características de ADME das substâncias químicas são indispensáveis para a interpretação de dados de risco e para as avaliações de risco, sendo significativamente influenciadas pelas propriedades físico-químicas das substâncias químicas (tais como solubilidade, lipofilicidade, peso molecular e ligação proteica). A previsão dos efeitos sistêmicos *in vivo* exige a obtenção de dados sobre processos específicos de ADME de modo a possibilitar a compreensão qualitativa, assim como avaliações quantitativas baseadas, por exemplo, em modelos de simulação em computador de organismos intactos.

O metabolismo, por outro lado, é definido como “todos os aspectos do destino de uma substância em um organismo”. De modo geral, isso implica a transformação de uma substância no corpo em outras espécies moleculares (metabólitos) pelos órgãos e tecidos graças a sua capacidade metabólica. O conhecimento do metabolismo de uma substância no corpo pode facilitar a identificação de possíveis órgãos-alvo e da via de eliminação de um composto, sendo essencial para a avaliação de sua toxicidade. Os efeitos tóxicos podem ser incrementados por processos metabólicos, que levam a bioativação, ou por processos que modifiquem a capacidade metabólica dos sistemas. Além disso, a ausência de metabolismo de uma substância pode resultar em bioacumulação, associada ou não a efeitos adversos.

Quando os componentes dos cosméticos são biodisponíveis depois de exposição dérmica, oral ou inalatória, os toxicocinéticos fornecem informações essenciais sobre a biodisponibilidade dos componentes dos cosméticos (vias relevantes de exposição) na tomada de decisão sobre a necessidade ou não de realizar testes *in vitro* adicionais de toxicidade na avaliação de risco.

Estudos *in vivo* de toxicocinética, elaborados para a obtenção de dados espécie-dependentes, dose-dependentes e via-dependentes sobre substâncias e seus metabólitos, são descritos pela OECD TG 417. Esta TG foi atualizada em 2010 de modo a também incluir elementos *in vitro* e *in silico*.

Em relação a métodos alternativos para os testes em animais, há vários métodos *in vitro/in silico* com níveis variáveis de desenvolvimento para avaliar a toxicocinética e o metabolismo dos componentes dos cosméticos. Todavia, até hoje

apenas um teste *in vitro* de absorção dérmica foi reconhecido internacionalmente – o ensaio *in vitro* de absorção dérmica –, adotado como a OECD TG 428 em 2004. Além deste método analítico aceito oficialmente, ensaios específicos e abordagens para a avaliação sem o uso de animais da toxicocinética e do metabolismo são amplamente utilizados pela indústria, pelas empresas farmacêuticas e pelas organizações de pesquisa; todavia, isso não significa que sejam validados ou regulamentados oficialmente. Ainda são necessárias pesquisas substanciais, elaboração e validação de estratégias analíticas apropriadas.

Uma revisão das abordagens *in vitro* e *in silico* mais promissoras atualmente foi realizada por Coecke *et al.* (2005). Posteriormente, essa revisão foi atualizada por Zuang *et al.* (2010). Esses métodos incluem: ensaios de microsomas, ensaios com suspensões de células, ensaios com células cultivadas em monocamadas, culturas com hepatócitos humanos intercalados (sanduíche) e ensaios com cortes precisos de tecido hepático e três tipos de sistemas computacionais: (Q)SAR, sistemas especializados baseados em regras e modelação de proteínas ou farmacóforos.

Os autores preconizam o uso de uma estratégia analíticas baseada em três hierarquias: na fase 1, baterias de teste *in vitro/in silico* determinam a probabilidade de exposição sistêmica de uma substância específica; na fase 2, as baterias de testes determinam a distribuição da substância depois de exposição sistêmica; e, na fase 3, uma combinação de testes de potência, toxicocinética e biotransformação determinam a potência total de um composto. Os testes isolados, que formam a base de cada fase, empregam ensaios com monocamada celular ou microsomas como métodos para a identificação precoce de vias metabólicas cruciais, tais como inibição enzimática, estabilidade metabólica e efeitos tóxicos mediados pelo metabolismo (fase 1). Indução enzimática (fase 2) e efeitos de polimorfismo (fase 3), os últimos não sendo cobertos por estudos toxicológicos convencionais em animais, podem ser utilizados como exames adicionais.

Na fase 1, três tipos diferentes de preparação cutânea podem ser utilizados: membranas epidérmicas (estrato córneo e epiderme), pele íntegra (estrato córneo, epiderme e derme) e frações da pele (estrato córneo, epiderme e parte da derme). Além disso, um estudo de pré-validação foi realizado por ECVAM com modelos *in vitro* para previsão de absorção gastrointestinal. Dois modelos Caco-2 foram avaliados, e modelos preditivos preliminares, utilizando dois modelos matemáticos disponíveis na literatura, foram propostos. Uma boa correlação *in vitro-in vivo* foi obtida para compostos bem absorvidos, enquanto os que eram moderadamente e pouco absorvidos foram superestimados. No que se refere à biotransformação, um estudo de validação está sendo realizado pelo ECVAM sobre dois sistemas de testes metabólicos hepáticos com base na linhagem celular HepaRG criopreservada e nos hepatócitos humanos criopreservados, para determinação de indução do citocromo P450 (CYP). Já foram estabelecidos os procedimentos operacionais padrões (SOP, sigla inglesa para *standard operating procedure*) para os protocolos de indução de CYP. Mais informações sobre esses esforços de validação podem ser encontrados na revisão realizada por Zuang *et al.* (2010).

A integração dos dados obtidos de sistemas de teste *in vitro* e *in silico* em um arcabouço biologicamente significativo pode ser obtida graças a modelos PBBK (*physiologically based biokinetic*). Essas são alternativas que não usam animais para descrever os processos de ADME por meio de integração de dados físico-químicos, fisiológicos e *in vitro*. Os modelos

PBBK são descrições matemáticas das complexas interações que influenciam a distribuição das substâncias no corpo. Esses modelos são fundamentados em dados composto-específicos (tais como ligação de proteínas plasmáticas, permeabilidade de membrana celular, depuração intrínseca por microsossomos ou hepatócitos) e em dados fisiológicos espécie-específicos (taxas de perfusão tecidual e fluxo sanguíneo fracionado). Os modelos PBBK podem ser empregados para determinar doses direcionadas para sistemas de órgãos e para extrapolar dados sobre vias de exposição e espécies animais. Em contrapartida, ainda são necessárias a elaboração e a validação de modelos genéricos que possam ser utilizados em grupos mais abrangentes de substâncias químicas.

■ Genotoxicidade/mutagenicidade

Considera-se uma substância mutagênica a capaz de induzir alterações transmissíveis na estrutura do DNA envolvendo um único gene ou um grupo de genes. As genotoxinas representam uma categoria mais ampla de substâncias que conseguem induzir mutações hereditárias do material genético como consequência de alterações ou perda de genes, de cromossomos ou partes deles, via interação química com alvos DNA e/ou não DNA.

Na Europa, testes específicos sobre genotoxicidade e mutagenicidade são pré-requisitos para componentes dos cosméticos quando os dados sobre a absorção cutânea indicam um nível elevado de penetração dos componentes ou quando pode ser esperado um substancial aporte oral de um produto, e se for justificado pelo perfil toxicológico e pela estrutura química da substância. Testes *in vivo* são necessários quando os testes *in vitro* de mutagenicidade forem positivos e não o são quando os resultados da bateria de testes *in vitro* são obviamente negativos.

Várias diretrizes de teste (TG) da OECD foram implementadas em testes *in vivo* para avaliação de genotoxicidade de substâncias químicas, incluindo testes de aberração cromossômica em células germinativas (OECD TG 478, 483, 485) e ensaios para determinação de indução de genotoxicidade em células somáticas (OECD TG 474, 475, 484, 486; também utilizados na previsão de carcinogenicidade). Outros métodos *in vivo* estão sendo desenvolvidos e validados para fins de regulamentação, inclusive o ensaio cometa *in vivo* e o ensaio de mutação transgênica *in vivo*.

Uma revisão do *status* da análise de genotoxicidade de cosméticos foi realizada por Maurici *et al.* (2005) e concluiu que os testes *in vivo* mencionados anteriormente (OECD TG 478, 483, 484 e 485) não são relevantes para os propósitos da indústria de produtos cosméticos. Além disso, graças à implementação na União Europeia da Sétima Emenda à Cosmetics Directive, a interdição de testes e comercialização de componentes dos cosméticos ou de combinação de componentes dos cosméticos testados *in vivo* entrou em vigor para o desfecho de genotoxicidade/mutagenicidade desde março de 2009. Consequentemente, apenas estratégias que não empregam testes em animais são aceitas atualmente para a comercialização de componentes dos cosméticos e de produtos cosméticos na União Europeia.

As alternativas *in vitro* de teste de genotoxicidade/mutagenicidade mais avançadas e adotadas atualmente estão arroladas na Tabela 20.3. No total, oito métodos *in vitro* de genotoxicidade já foram adotados internacionalmente como diretrizes da OECD, e quatro delas são utilizadas com frequência. Esses

quatro testes *in vitro*, que avaliam desfechos de mutação, incluem: o teste de mutação gênica baseado em células bacterianas (o teste de Ames e o ensaio reverso de *Escherichia coli*, ambos descritos na OECD TG 471), dois testes de mutação gênica baseados em células de mamíferos (o teste de aberração cromossômica OECD TG 473 e o teste de mutação gênica em células de mamíferos OECD TG 476) e o teste *in vitro* de micronúcleo (MNT), que foi aprovado como alternativa cientificamente válida para o ensaio *in vitro* de aberração cromossômica e recebeu aceitação oficial internacional pela OECD em julho de 2010 na forma de OECD TG 487. Este ensaio *in vitro* detecta fragmentação de cromossomos (clastogênese) ou alterações no número de cromossomos (aneugênese) em células que se dividiram durante ou após a exposição ao material de teste. Recomenda-se seu uso como parte da bateria de teste de genotoxicidade. De fato, na Europa, a bateria compreende três testes, a saber: o teste de mutação bacteriana reversa (OECD TG 471), o teste de mutação gênica em células de mamíferos (OECD TG 476) e o teste *in vitro* de micronúcleo (OECD TG 487). Esta bateria é preconizada para a análise de segurança dos efeitos de genotoxicidade/mutagenicidade dos componentes dos cosméticos.

Quando se deseja fazer uma avaliação metódica do potencial genotóxico/mutagênico de uma substância, recomenda-se geralmente a avaliação de diversos tipos de alterações biológicas usando esquemas hierarquizados. Uma estratégia de teste proposta por Maurici *et al.* (2005) é dividida em quatro estágios. O estágio 1 possibilita a caracterização da substância analisada com base nos dados e conhecimentos preexistentes. O estágio 2 consiste em uma bateria de testes básicos *in vitro* para identificação de risco (tais como OECD TG 471, 476, 487 e 473). Essas análises iniciais podem fornecer informações preditivas do potencial de uma substância para induzir mutação gênica e/ou lesão cromossômica. Um resultado negativo do teste *in vitro* é, habitualmente, considerado suficiente para indicar ausência de mutagenicidade, enquanto um resultado positivo não é considerado suficiente para indicar que uma substância é mutagênica. Esses testes são muito sensíveis, portanto, resultados negativos dos testes *in vitro* são bastante confiáveis, enquanto resultados positivos poderiam representar falso-positivos com pouca relevância para a situação *in vivo*, visto que podem não refletir um risco mutagênico intrínseco do composto avaliado. Desse modo, é necessário elaborar novas estratégias analíticas *in vitro* para avaliar de maneira apropriada o potencial mutagênico de substâncias químicas. O estágio 3 (intermediário) possibilita o acompanhamento dos resultados positivos gerados no estágio 2, entretanto, até o momento não existem métodos alternativos validados para esse propósito. Finalmente, o estágio 4 exige testes *in vivo* apenas se um ou mais testes apresentam resultados positivos no estágio 3.

Para sobrepujar o fato de que os ensaios *in vitro* já reconhecidos oficialmente apresentam uma taxa elevada de falso-positivos, esforços estão sendo envidados para mais bem definir as condições dos testes *in vitro* e aprimorar os testes já existentes. Um projeto da COLIPA visa melhorar os ensaios *in vitro* atuais de genotoxicidade em células de mamíferos. Além disso, o grupo de trabalho do ECVAM fez recomendações sobre modificações das exigências atuais para teste (concentração máxima e nível mais elevado de toxicidade) com o propósito de reduzir o número de resultados falso-positivos. A otimização do teste *in vitro* de micronúcleo e os ensaios cometa em modelos de pele estão sendo realizados em um estudo patrocinado pela

Tabela 20.3 Alternativas *in vitro* atualmente disponíveis para teste de genotoxicidade/mutagenicidade e seu *status* atual de validação e aceitação pelos órgãos regulamentadores.

Desfechos desejados	Nome do método	Status
Teste <i>in vitro</i> de aberração cromossômica em mamíferos	Teste <i>in vitro</i> de micronúcleo (MNT)	Validado e adotado (OECD TG 487)
Mutações gênicas pontuais	Teste de mutação reversa bacteriana (teste de Ames)	Adotado (OECD TG 471)
	Ensaio de mutação gênica de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Adotado (OECD TG 480)
	Teste <i>in vitro</i> de mutação gênica em célula de mamífero	Adotado (OECD TG 476)
Lesão do DNA	Ensaio de recombinação mitótica de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Adotado (OECD TG 481)
	Teste <i>in vitro</i> de síntese de DNA não programada (UDS) em células de mamíferos	Adotado (OECD TG 482)
	Teste <i>in vitro</i> de troca de cromátide-irmã (SCE) (modelo murino não letal para teste de potência da toxina botulínica)	Adotado (OECD TG 479)
	Ensaio cometa <i>in vitro</i> (técnica de eletroforese unicelular em gel [SCGE])	Sob avaliação da JaCVAM OECD TG proposta
Aberrações cromossômicas	Teste <i>in vitro</i> de aberração cromossômica em mamíferos	Adotado (OECD TG 473)
Detecção de aneuploidia e clastogênese	Micronúcleo em linhagens celulares específicas	Otimizado
	Micronúcleo em células-alvo e modelos cutâneos	Sob pesquisa e desenvolvimento

COLIPA e pelo ECVAM. Finalmente, os estudos de validação internacional nos ensaios cometa *in vitro* e *in vivo* estão sendo realizados sob a coordenação do JaCVAM. Informações adicionais sobre esses esforços podem ser encontradas na revisão publicada em 2010 por Zuang *et al.*

■ Carcinogenicidade

A carcinogênese é um processo multifatorial prolongado, resultante de uma sequência de estágios e complexas interações biológicas que induzem a transição de células em células cancerosas. Uma substância química ou uma mistura de substâncias é definida como carcinogênica se, depois de inalação, ingestão, aplicação dérmica ou injeção, induz a formação de tumores (benignos ou malignos), aumenta sua incidência ou malignidade ou abrevia o intervalo de tempo para a ocorrência de tumores. Por convenção, os carcinógenos são classificados de acordo com seu provável mecanismo de ação como carcinógenos genotóxicos ou não genotóxicos. Os carcinógenos genotóxicos apresentam a capacidade de incitar a carcinogênese por interação direta com o DNA e/ou com o aparelho celular. Os carcinógenos não genotóxicos exercem seus efeitos carcinogênicos por meio de outros mecanismos que induzem modificações indiretas na estrutura, na quantidade ou na função do DNA.

O teste convencional em animais para pesquisa de carcinogenicidade é o bioensaio em roedores (com duração de 2 anos). Esse teste raramente é realizado com componentes dos cosméticos por suas altas demandas de dinheiro e tempo, além de problemas relacionados com o bem-estar dos animais. Quando se deseja avaliar o potencial genotóxico e não genotóxico de produtos cosméticos e de seus componentes, vários estudos mais breves são realizados, inclusive uma combinação de estudos *in vitro* e *in vivo*, estudos com doses repetitivas e outros estudos de mecanismo de ação.

Atualmente, os métodos alternativos para o desfecho de carcinogenicidade incluem: os testes convencionais de genotoxicidade descritos no Capítulo 19, que costumam ser utilizados em uma abordagem hierarquizada para rastreamento de carcinógenos genotóxicos potenciais; modelos computacionais de previsão e ensaios de base celular (ensaios de transformação celular e ensaios de comunicação intercelular por zônu-

las comunicantes). Uma revisão desses estudos foi feita por Maurici *et al.* em 2005 e atualizada posteriormente por Zuang *et al.*, em 2010.

Em suma, já existem vários métodos analíticos *in vitro* para métodos carcinógenos genotóxicos (descritos no Capítulo 19) e, frequentemente, é adotada uma abordagem analítica hierarquizada na triagem de substâncias químicas quanto à atividade considerada preditiva de carcinogenicidade potencial. A base racional dos testes de genotoxicidade para a identificação de carcinógenos potenciais é que o processo de carcinogênese está fortemente associado a mutações e/ou aberrações cromossômicas. Uma análise do desempenho dos testes *in vitro* de genotoxicidade em termos de previsão de carcinogenicidade mostra que, embora apresentem boa sensibilidade, alguns desses testes (sobretudo os testes *in vitro* em células de mamíferos) apresentam baixa especificidade, com um número inaceitavelmente elevado de resultados falso-positivos. Por esses motivos, não é possível confiar nos testes *in vitro* de genotoxicidade disponíveis atualmente para a avaliação de segurança de componentes dos cosméticos; contudo, outros testes são necessários.

Numerosos modelos e sistemas computacionais dedicados à previsão de genotoxicidade e carcinogenicidade foram elaborados e publicados. Abordagens baseadas em computador (*in silico*) incluem, entre outras, modelos de correlação estrutura-atividade que podem quantitativos (QSAR) ou qualitativos (SAR). Esses modelos correlacionam a toxicidade com parâmetros contínuos (descritores moleculares) associados à estrutura química, e são fundamentados na pressuposição de que os dados sobre um determinado composto podem ser obtidos a partir da análise dos efeitos de compostos semelhantes. Já foi demonstrado que a carcinogenicidade não é prevista de modo satisfatório por essas alternativas *in silico* e ainda não há aceitação nem adoção oficial desses métodos em comparação no nível da OECD.

Os ensaios de transformação celular (CTA) são, até o presente momento, os únicos métodos *in vitro* com certo nível de padronização com o potencial de detectar carcinógenos genotóxicos ou não genotóxicos. Os ensaios de transformação celular podem complementar ensaios de genotoxicidade na triagem de substâncias químicas quanto a sua atividade carcinogênica. Esses métodos podem ser utilizados para detectar

alterações fenotípicas induzidas por substâncias químicas em culturas de células de mamíferos associadas à transformação maligna *in vivo*. Os ensaios mais utilizados incluem o ensaio do embrião de hamster sírio (SHE), o ensaio SHE de pH baixo, o ensaio Balb/c 3T3, o ensaio C3H10T_{1/2} e o ensaio Bhas 42. Esses ensaios determinam a citotoxicidade dos materiais testados por meio da definição de alterações na morfologia da colônia de células, da eficiência da colônia (capacidade de formação de colônia) ou taxa de crescimento. O ensaio SHE, em especial, parece ser capaz de detectar os estágios iniciais de carcinogênese e os ensaios Balb/c 3T3 e C3H10T_{1/2} detectam alterações mais tardias nesse processo. Em 2007, a OECD publicou um Detailed Review Paper (DRP no. 31) sobre os métodos CTA, recomendando a inclusão dos ensaios SHE e Balb/c 3T3 nas OECD Test Guidelines oficiais. Com base nessas informações, um estudo formal de pré-validação foi realizado pelo ECVAM sobre três variantes dos CTA para pesquisa de carcinogenicidade, inclusive dois ensaios SHE (em pH 6,7 e 7,0) e Balb/c 3T3. Nesse estudo, três protocolos otimizados e padronizados foram estabelecidos e avaliados no que se refere à reprodutibilidade e confiabilidade segundo a abordagem modular da ECVAM para validação. Os dados demonstraram que os protocolos do ensaio SHE e os próprios sistemas dos ensaios são padronizados, passíveis de transferência e reprodução, enquanto foi necessária otimização adicional do ensaio Balb/c 3T3 para confirmar sua consistência. Os resultados e as recomendações do grupo de manejo da validação estão, atualmente, sendo submetidos a revisão independente por especialistas e podem ser considerados pela OECD. Já em relação ao ensaio Bhas 42, baseado em um clone derivado de Balb/c 3T3 clone, o método está em processo de validação pelo JaCVAM.

A inibição da comunicação intercelular por zônulas comunicantes pode resultar em comportamento e crescimento anormais das células e já foi aventado que esteja envolvida na indução não genotóxica de câncer. Um método denominado comunicação intercelular por zônulas comunicantes (GJIC, sigla inglesa para *gap junction intercellular communication*) foi proposto como um teste alternativo para rastreamento de carcinógenos não genotóxicos e promotores tumorais. Esse teste se fundamenta no comprometimento da troca intercelular de moléculas de baixo peso molecular através das zônulas comunicantes entre células adjacentes. Há vários métodos para a determinação da GJIC em diferentes tipos de células, porém esses métodos ainda precisam ser padronizados e validados.

Em suma, a substancial complexidade do processo de carcinogênese e o número de órgãos-alvo potenciais dificultam a elaboração de modelos alternativos que possam substituir plenamente os testes em animais. Todavia, os métodos que não utilizam animais disponíveis atualmente poderiam ser

utilizados em esquemas analíticos hierarquizados ou em baterias de testes como substitutos parciais dos experimentos em animais.

As alternativas *in vitro* para pesquisa de carcinogenicidade nos estados mais avançados de validação estão resumidas na Tabela 20.4.

■ Efeitos tóxicos para a reprodução e o desenvolvimento

A toxicidade reprodutiva consiste nos vários efeitos toxicológicos que podem acontecer em diferentes fases do ciclo reprodutivo, inclusive efeitos tóxicos sobre a capacidade reprodutiva de um organismo (toxicidade reprodutiva) e indução de efeitos adversos no embrião durante a gravidez ou como resultado de exposição parental. Esses efeitos podem se manifestar em qualquer momento da vida do organismo (toxicidade desenvolvimental). A redução de mamíferos e a de embriões de mamíferos englobam muitos órgãos e processos fisiológicos, tais como a produção de gametas, fertilização, implantação de embriões, desenvolvimento embrionário/fetal, parto, lactação, desenvolvimento pós-natal, crescimento e maturação sexual. Diferentes processos apresentam sensibilidades diferentes aos agentes tóxicos, além de existirem janelas temporais de sensibilidade diferentes.

Por causa da complexidade do desenvolvimento embrionário, assim como das interações materno-fetais durante a gestação, os testes em animais realizados atualmente para avaliar os efeitos tóxicos para a reprodução são elaborados com o propósito de abranger todo o ciclo reprodutivo em pelo menos duas espécies, seja na forma de uma série de testes que avaliam etapas específicas do ciclo reprodutivo, seja como um protocolo único usando testes em duas gerações. Os testes em animais avaliam os efeitos da exposição pré-natal em animais prenhes e em sua progênie. Um estudo de efeitos tóxicos sobre a reprodução em uma geração avalia os efeitos tóxicos na reprodução de machos e fêmeas. Um estudo de efeitos tóxicos sobre a reprodução em duas gerações mantém a administração da substância avaliada na progênie (primeira geração). Algumas OECD Test Guidelines (TG) baseadas em testes em animais já foram implementadas, tais como: teste de toxicidade sobre o desenvolvimento (OECD TG 414, 421), estudos de toxicidade sobre a reprodução em uma ou duas gerações (OECD TG 415, 416), estudos de mutagenicidade em células germinativas (OECD TG 478, 483, 484), ou neurotoxicidade sobre o desenvolvimento (OECD TG 426). Esses estudos são muito dispendiosos e demorados, exigindo a utilização de muitos animais.

Um possível método de aprimoramento/redução para pesquisa de efeitos tóxicos para a reprodução foi recente-

Tabela 20.4 Alternativas *in vitro* atualmente disponíveis para pesquisa de carcinogenicidade e seu *status* de validação.

Desfechos desejados	Nome do método	Desfechos aferidos	Status de validação e regulamentação
Carcinogenicidade genotóxica e não genotóxica	Ensaio CTA (SHE pH 6,7)	Colônias transformadas	Sob revisão de pares após pré-validação por ECVAM Considerada para projeto OECD TG
Carcinogenicidade genotóxica e não genotóxica	Ensaio CTA (SHE pH 7)	Colônias transformadas	Sob revisão de pares após pré-validação por ECVAM Considerada para projeto OECD TG
Carcinogenicidade genotóxica e não genotóxica	Ensaio CTA (Balb/c 3T3)	Formação de foco	Otimização
Carcinogenicidade genotóxica e não genotóxica	Ensaio CTA (Bhas 42)	Formação de foco	Estudo de validação pelo JaCVAM

mente proposto para aceitação oficial internacional. Trata-se do Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) proposto em 2010 como OECD Draft Test Guideline. O EOGRTS é um protocolo integrado que consegue avaliar, de maneira abrangente, os efeitos tóxicos para a reprodução e para o desenvolvimento em um único estudo utilizando o mesmo conjunto de animais. Deste modo, são utilizados menos animais do que no atual teste de duas gerações. Esse protocolo possibilita um uso melhor da primeira geração de animais, bem como uma redução importante no uso de animais graças à avaliação de uma geração em vez de duas.

Quanto às alternativas que não utilizam testes em animais, uma revisão de grande porte foi realizada por Bremer *et al.* (2005); esta revisão foi atualizada por Zuang *et al.* em 2010. Atualmente, há uma ampla gama de métodos em vários estágios de desenvolvimento e utilização que constituem alternativas para experiências em animais com o propósito de avaliar efeitos tóxicos sobre a reprodução, inclusive comprometimento da fertilidade e do desenvolvimento (p. ex., teratogenicidade e embriotoxicidade). Esses métodos variam de culturas de órgãos inteiros a explantes de tecidos, células primárias oriundas de embriões e linhas celulares estabelecidas (inclusive células-tronco embrionárias). Tendo em vista a complexidade da reprodução dos mamíferos, não é possível reproduzir todo o ciclo reprodutivo em um único sistema *in vitro*, e os métodos alternativos atuais não são suficientes para a plena substituição dos testes em animais. A maioria das alternativas existentes ainda não foi validada, e nenhum desses métodos *ex vivo/in vitro/in silico* recebeu aceitação oficial até o presente momento.

Apenas três métodos *in vitro* foram formalmente validados e endossados pela ESAC para avaliar embriotoxicidade: o teste com células-tronco embrionárias (EST), o teste de micro-massa (MM) e o teste com cultura de embrião (WEC). O teste com células-tronco embrionárias é uma combinação de um teste de citotoxicidade realizado com a linhagem de células embrionárias de camundongo D3 e a linhagem diferenciada de fibroblastos de camundongo 3T3 com um ensaio de diferenciação usando células D3. Os efeitos adversos das substâncias químicas sobre as células neurais, sobre os miocardiócitos e sobre as células da musculatura esquelética em fase de diferenciação estão sendo investigados. O EST é realizado em vários laboratórios industriais, entretanto, apresenta aplicabilidade e capacidade preditiva limitadas. O ensaio de micro-massa (MM) utiliza culturas de células do broto de membros e/ou de células neuronais isoladas de tecidos dos membros e do tecido cefálico de embrião na fase média da organogênese. A diferenciação depois da exposição às substâncias testadas é analisada a partir de desfechos definidos. Atualmente, apenas um número limitado de laboratórios realiza o MM. O teste com cultura de embrião (WEC) é realizado em cultura de embrião de mamífero (camundongos, ratos ou coelhos). O WEC usa uma série de desfechos morfológicos bem definidos. Trata-se do único teste *ex vivo* disponível para analisar a fase crítica da organogênese em um embrião completo de mamífero. Embora atualmente este ensaio seja realizado em muitos laboratórios industriais e acadêmicos, sua capacidade preditiva e sua aplicabilidade ainda não foram definidas o suficiente para justificar a implementação oficial. Existem protocolos otimizados para cada um dos três métodos validados como protocolos INVITTOX; contudo, para a validação plena e a aceitação oficial foram preconizados testes de outras substâncias químicas, bem como o acréscimo de um sistema meta-

bolizador. Portanto, hoje em dia esses métodos são utilizados, sobretudo, para fins de rastreamento, podendo contribuir para a utilização de menos animais em experiências se aplicados em baterias de teste e como parte de estratégias analíticas integradas.

Por causa da complexidade do ciclo reprodutivo, um esquema analítico racional combinando vários testes *in silico* e *in vitro* é imprescindível para avaliar os efeitos tóxicos para a reprodução e para o desenvolvimento com base em testes que não utilizam animais. Para este fim, um projeto integrado de pesquisa foi iniciado em 2004, o chamado ReProTect. Consiste em um consórcio de 35 organizações da União Europeia com a meta de estimular o desenvolvimento e a otimização das baterias de teste *in vitro* e das estratégias analíticas para avaliação de segurança toxicológica nesta área. O ciclo reprodutivo foi dividido em três áreas principais de pesquisa, a saber: fertilização, implantação e desenvolvimento pré-natal. Existia uma área adicional de tecnologias intersectoriais. O principal objetivo do projeto ReProTect era otimizar e integrar um conjunto de testes que seria utilizado como base para avaliação de efeitos tóxicos para a reprodução e para o desenvolvimento. O projeto identificou uma bateria de testes de 14 promissores métodos *in vitro* com a capacidade de detectar efeitos adversos sobre a fertilidade de mamíferos (tanto machos como fêmeas). A criação/otimização de cada teste obedeceu à abordagem modular do ECVAM para validação. Na área transversal de um ensaio que avaliava a atividade estrogênica, o ensaio de ativação de transcrição do receptor- α do estrogênio humano transfectado de forma estável para detecção de atividade agonista estrogênica de substâncias químicas (STTA) ganhou aceitação oficial internacional e foi adotado pela OECD, em 2009, na forma de OECD TG 455. Contudo, ainda são necessários mais esforços antes da validação e/ou da aceitação legal de uma estratégia alternativa plena para os testes em animais. Informações adicionais sobre o projeto ReProTect podem ser encontradas na edição especial de *Reproductive Toxicology* (n. 1, v. 30) publicada em 2010 e dedicada especificamente a este projeto científico.

■ Toxicidade de doses repetitivas

A toxicidade de doses repetitivas é uma consequência da disfunção persistente ou progressiva de células, órgãos ou múltiplos sistemas de órgãos por exposição prolongada a uma substância química. Dependendo da via potencial de exposição humana e das propriedades físico-químicas da substância analisada, testes de toxicidade com doses repetitivas (vias de administração oral dérmica e inalatória) podem ser realizados para avaliar efeitos tóxicos crônicos. A avaliação do risco sistêmico é fundamental para a análise de segurança dos componentes dos cosméticos que apresentam propriedades biológicas específicas e, provavelmente, terão contato prolongado com a pele humana. De modo geral, os testes de toxicidade com doses repetitivas fornecem informações sobre níveis não observáveis de efeitos adversos NOAEL que são empregados no cálculo da margem de segurança (MS, sigla inglesa para *margin of safety*) e da margem de exposição (ME, sigla inglesa para *margin of exposure*) para avaliação quantitativa de risco de componentes dos cosméticos.

Os testes de toxicidade crônica realizados *in vivo* consistem, geralmente, em estudos subagudos (28 dias) e subcrônicos (90 dias) com doses repetitivas pelas vias oral, dérmica e inalatória em roedores. Períodos mais prolongados de teste

(52 semanas) e testes em outras espécies (de não roedores) também podem ser necessários em alguns casos ou em contexto de regulamentação. Múltiplos sistemas de órgãos/órgãos podem ser influenciados pela toxicidade de doses repetitivas, inclusive fígado, rins, sistema nervoso central, órgãos reprodutivos, sistema hematopoético e sistemas imune e endócrino. Uma ampla gama de desfechos é investigada nos estudos de toxicidade com doses repetitivas, inclusive uma avaliação das observações clínicas, análise de sangue, necropsia de todo o corpo e exame histopatológico de todos os órgãos e tecidos. Oito OECD Test Guidelines descrevem esses testes *in vivo* de toxicidade com doses repetitivas: os estudos de toxicidade com doses repetitivas (28 dias) pelas vias oral, dérmica e inalatória em roedores (TG 407, 410 e 412); os estudos de toxicidade subcrônica (90 dias) com doses repetitivas pelas vias oral, dérmica e inalatória em roedores (TG 408, 411 e 413); o estudo de toxicidade oral subcrônica em outros animais que não roedores (TG 409) e o teste de toxicidade crônica (TG 452) que descreve uma exposição mais prolongada (12 meses) para alguns tipos de estudos como os de pesticidas. Os testes de toxicidade com doses repetitivas combinados com outros tipos de teste de toxicidade crônica, como alteração de reprodução/desenvolvimento (TG 422) ou carcinogenicidade (TG 453), também podem ser realizados com o propósito de reduzir o número de animais utilizados nas experiências.

Em contrapartida, diferenças entre as espécies animais reduzem a confiabilidade dos estudos *in vivo* de toxicidade de doses repetitivas em termos de previsão dos efeitos prolongados em sistemas de órgãos e em órgãos específicos em seres humanos. A consequência é a limitação da utilidade dos testes em animais. Com base nisso, têm-se envidado esforços para criar modelos *in vitro* de toxicidade crônica. Os principais modelos *in vitro* disponíveis são fundamentados em células ou tecidos humanos dos seis órgãos que são os alvos mais frequentes de efeitos tóxicos (fígado, rins, pulmões, sistema nervoso central e sistemas cardiovascular e hematopoético). Esses modelos podem incluir: cortes de tecidos e órgãos humanos perfundidos; células isoladas, suspensas e culturas de células primárias; linhagens celulares cultivadas e que foram submetidas à recombinação genética; culturas de células reagregadas e culturas de células e coculturas tridimensionais (3D). É especialmente importante a elaboração de um modelo de fígado humano para previsão de toxicidade humana, visto que o fígado é o local primário do metabolismo de muitas substâncias e, portanto, o local primário de toxicidade potencial. Além disso, diferenças observadas na toxicidade de substâncias químicas em outras espécies animais se devem principalmente a diferenças na atividade das enzimas metabolizadoras hepáticas contidas nos hepatócitos.

Um obstáculo importante para a utilização de sistemas de cultura de células ou de cultura de tecido para testar a toxicidade crônica é a exposição prolongada necessária para a obtenção de dados toxicológicos e o tempo limitado que as células conservam suas funções normais *in vitro*. Já foram feitas tentativas para aprimorar as técnicas de criopreservação e cultura, bem como aumentar a longevidade das culturas *in vitro* para possibilitar a administração prolongada das substâncias testadas e manter a viabilidade celular e as propriedades orgânicas específicas. Todavia, até o momento, a maioria dos métodos *in vitro* para previsão de toxicidade de doses repetitivas são métodos isolados que ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento. Da mesma maneira, poucos modelos (Q)SAR foram elaborados até hoje para a previsão de toxicidade crô-

nica, e a utilidade dessas abordagens *in silico* ainda demanda avaliação adicional.

Por fim, uma vez que a toxicidade de doses repetitivas é um desfecho heterogêneo e complexo, ela exige a integração dos dados *in vitro* sobre a toxicidade sobre os órgãos-alvo com os dados *in vitro/in silico* sobre parâmetros biocinéticos como ADME. Assim, estratégias analíticas integradas serão necessárias para a combinação e a interpretação dos dados sobre múltiplos alvos/desfechos obtidos de vários métodos alternativos. Atualmente, não existem alterações ou estratégias analíticas oficiais que não utilizem animais para os testes de toxicidade com doses repetitivas, e nenhum dos métodos *in vitro* disponíveis é ideal para os órgãos-alvo da toxicidade de doses repetitivas. Informações adicionais podem ser encontradas na revisão realizada por Prieto *et al.* (2005); essa revisão foi atualizada em 2010 por Zuang *et al.*

► Conclusão

A determinação do potencial tóxico dos cosméticos é a primeira etapa na avaliação de risco e consiste em uma série de estudos de toxicidade realizados para detectar efeitos adversos. Apesar da importância comercial cada vez maior dos cosméticos, esses produtos ainda não foram bem definidos, classificados ou regulamentados. Desse modo, ainda não existe uma estrutura regulamentadora comprovada para estabelecer as informações necessárias para a avaliação de segurança dos cosméticos.

Todavia, uma pendência crucial seria o quanto o cosmético em questão afetaria outros tipos de barreira (dentes, mucosas da cavidade oral). A penetração na pele constitui uma informação indispensável para decidir quais desfechos serão relevantes para a avaliação de segurança, diferenciando assim os estudos nos quais é suficiente a avaliação da toxicidade tópica dos estudos nos quais é necessário pesquisar toxicidade sistêmica.

Nas últimas décadas, foram envidados esforços para promover a elaboração, a otimização, a validação e a aceitação legal de métodos alternativos para os testes em animais. Em 2003, na União Europeia, o banimento dos testes e da comercialização de produtos cosméticos e de seus componentes testados em animais (pela sétima emenda à Cosmetics Directive) desencadeou substanciais esforços para a identificação das melhores alternativas atualmente disponíveis para os testes em animais. Outros capítulos desta obra descreveram os métodos alternativos atuais mais aprimorados em termos de validação e aceitação legal que podem ser empregados para substituição parcial e/ou total dos testes em animais e como testes adicionais para se obterem, por exemplo, informações sobre mecanismos de ação.

Em suma, já existem métodos alternativos para os desfechos envolvendo toxicidade tópica (para os quais já foi implementado o banimento dos testes em animais e da comercialização de produtos que utilizaram esses testes desde 2009) que tornam possível a substituição dos testes em animais, com exceção dos testes de irritação ocular. Na verdade, já existem métodos alternativos adotados e validados para determinação de irritação e corrosão da pele e permitem, dependendo das normas regulamentadoras, a substituição plena dos testes em animais. Há também métodos alternativos legalmente aceitos que possibilitam a substituição total de testes em animais para os desfechos

de fototoxicidade e absorção/penetração dérmica. Por outro lado, para a pesquisa de irritação ocular, quatro métodos de rastreamento de agentes tóxicos já foram validados e legalizados, embora só substituam parcialmente os testes em animais. Esses métodos alternativos são recomendados para estratégias de teste hierarquizadas a fim de identificar corrosivos oculares ou não irritantes oculares. Esforços adicionais ainda são imprescindíveis para legitimar outros ensaios promissores para teste de irritação ocular e identificar as estratégias mais apropriadas para substituir por completo os testes em animais.

Da mesma maneira que para a irritação ocular, já existem testes alternativos para os desfechos de toxicidade aguda e mutagenidade/genotoxicidade (a proibição de teste e de comercialização tornou-se efetiva em 2009), mas estes não substituem totalmente os testes em animais. Para a análise de mutagenidade/genotoxicidade, já existem alguns testes *in vitro* preconizados legalmente, e uma bateria de ensaios *in vitro* deve ser realizada. Todavia, ainda são necessários esforços para mais bem definir as condições de teste *in vitro*, de modo a evitar a elevada taxa de falso-positivos existente atualmente e aprimorar os métodos de teste em vigor. Além disso, existem métodos alternativos validados para análise de toxicidade oral aguda que representam métodos de aprimoramento e redução. Atualmente, não há métodos de substituição.

Finalmente, em relação aos resultados referentes aos efeitos tóxicos de doses repetidas e/ou efeitos tóxicos sistêmicos e a interdição da comercialização de componentes de cosméticos testados em animais, que entrará em vigor em 2013 (sensibilização cutânea, toxicocinética, carcinogenicidade, efeitos tóxicos na capacidade reprodutiva e efeitos tóxicos com doses repetitivas), ainda não há alternativas apesar dos esforços. Entretanto, já existem alguns métodos alternativos, ou que estão em processo de validação, que poderiam reduzir os testes em animais.

A próxima etapa é coordenar os esforços de pesquisa, elaboração e validação de métodos alternativos para promover cada vez mais a disponibilidade de métodos alternativos que forneçam informações relevantes e fidedignas. Na União Europeia, um grande projeto de pesquisa, que foi iniciado em março de 2011, foi patrocinado pela European Commission e pela European Cosmetics Association (COLIPA) com o objetivo de identificar, elaborar e validar métodos de avaliação de segurança que não utilizam animais para determinação de toxicidade sistêmica de substâncias químicas e componentes de cosméticos. Esse estudo abrange seis áreas de pesquisa, inclusive emprego de células-tronco para toxicologia normalizada e ampliada, biorreator microfluídico hepático, detecção de biomarcadores de efeitos tóxicos de doses repetidas usando sistemas *in vitro*, modelos integrados *in silico* para a previsão de efeitos tóxicos em seres humanos de doses repetidas de cosméticos para otimizar a segurança, a previsão de efeitos tóxicos a longo prazo por meio de modelos computadorizados baseados na caracterização de sistemas de culturas organotípicas e análise integrada de dados e utilização de métodos alternativos de teste em toxicologia. O consórcio engloba mais de 100 cientistas de 70 universidades, institutos de pesquisa públicos e instituições particulares da Europa, e a duração esperada do estudo é de 5 anos. Trata-se de um dos principais projetos de pesquisa da União Europeia com o propósito de avaliar a segurança de métodos que substituirão os testes em animais. Além disso, mostra que os esforços de pesquisa podem ser reunidos e os esforços podem ser otimizados a fim de alcançar soluções efetivas.

Por outro lado, nos EUA, acredita-se que os avanços nos campos da biologia molecular e da toxicologia estão preparando o caminho para avanços adicionais na avaliação dos riscos apresentados pelo grande número de substâncias químicas encontradas em níveis baixos no meio ambiente. O US National Research Council publicou um relatório sobre testes de toxicidade no século 21 que propõe a necessidade de testes mais elaborados de toxicidade e avaliação da saúde humana. Os autores desse relatório explicam que a avaliação do risco toxicológico pode ser maximizada pela utilização de ensaios de rastreamento *in vitro* de alto rendimento, testes em organismos inferiores, biologia de sistemas, genômica funcional e transcriptômica, assim como abordagens preditivas *in silico*. Esses novos dados resultariam em normas regulamentadoras mais embasadas e reduziriam substancialmente a necessidade de testes em animais porque os novos testes teriam base em células humanas e em seus componentes. Substanciais esforços científicos e recursos são necessários para incentivar novas tecnologias para tornar possível essa visão; contudo, espera-se que o resultado seja um sistema mais eficiente, informativo e menos dispendioso para avaliar os riscos associados às substâncias químicas.

► Bibliografia

- Aardema, MJ, Kirsch-Volders M. The *in vitro* micronucleus assay genetic toxicology and cancer risk assessment. In: Choy WN editor. *Genetic toxicology and cancer risk assessment*, Marcel Dekker. Basel: Switzerland; 2001.p. 29-46.
- Adler S, Basketter DA, Creton S, Pelkonen O, van Benthem J, Zuang V *et al.* Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. *Arch Toxicol.* 2011; in press.
- Adler S, Lindqvist J, Uddenberg K, Hyllner J, Strehl R. Testing potential developmental toxicants with a cytotoxicity assay based on human embryonic stem cells. *Alternatives to Laboratory Animals.* 2008;36:129-140.
- Adler S, Pellizzer C, Hareng L, Hartung T, Bremer S. First steps in establishing a developmental toxicity test method based on human embryonic stem cells. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22:200-211.
- Aleksic M, Thain E, Roger D, Saib O, Davies M, Li J, Aptula A, Zazzeroni R. Reactivity profiling: covalent modification of single nucleophile peptides for skin sensitization risk assessment. *Toxicol Sci.* 2009; 108:401-411.
- AltTox.org. Toxicity Testing Resource Centre. The Humane Society of the United States and Procter & Gamble. [updated 2007 Dec 6; cited 2011 Mar 18]. Disponível em: <http://alttox.org>
- Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Res.* 1975;3:347-364.
- Andersen KE, Maibach HI. *Contact allergy predictive tests in guinea pigs*. Karger. Basel; 1985.
- Anderson D, Plewa MJ. The international "Comet assay workshop". *Mutagenesis.* 1998; 13:67-73.
- Aninat C, Piton A, Glaise D, Le Charpentier T, Langouët S, Morel F *et al.* Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma RG cells. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34:75-83.
- Anon. Embryotoxicity testing in post-implantation whole embryo culture (WEC) – method of Piersma INVITTOX no 123. Disponível em: <http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/>. acessado. Acesso em: abril de 2011.
- Anon. The official ReProTect Website. Disponível em: <http://www.reprotect.eu/>, / . Acesso em April abril de 2011.
- Anthérieu S, Chesné C, Li R, Camus S, Lahoz A, Picazo L *et al.* Stable expression, activity, and inducibility of cytochromes P450 in differentiated HepaRG® cells. *Drug Metabolism Disposition.* 2010; 38:516-525.
- Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano M-F, Ellis G, Gerberick G F *et al.* Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2008; 52:3-23.
- Ashikaga T, Hoya M, Itagaki H, Katsumura Y and Aiba, S. Evaluation of CD86 expression and MHC class II molecule internalization in THP-1 human

- monocytic cells as predictive endpoints for contact sensitizers. *Toxicol In Vitro*. 2002; 16:711-716.
- Ashikaga T, Sakaguchi H, Sono S, Kosaka N, Ishikawa M, Nukada Y *et al*. A comparative evaluation of *in vitro* skin sensitisation tests: the human cell-line activation test (h-CLAT) versus the local lymph node assay (LLNA). *ATLA*. 2010; 38:275-284.
- Balls M, Berg N, Bruner LH, Curren R, deSilva O, Earl LK *et al*. Eye irritation testing: the way forward. The report and recommendations of ECVAM workshop 34. *ATLA*. 1999; 27:53-77.
- Balls M, Blaauboer BJ, Fentem JH, Bruner L, Combes RD, Ekwall B *et al*. Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshop 5. *ATLA*. 1995; 23:129-147.
- Balls M, Botham PA, Bruner LH & Spielmann H. The EC/HO international validation study on alternatives to the Draize eye irritation test. *Toxicology in Vitro*. 1995; 9:871-929.
- Balls M, Hellsten E. Statement of the scientific validity of the embryonic stem cell test (EST) – an *in vitro* test for embryotoxicity. *Alternatives to Laboratory Animals* 2002;30:265-268.
- Barratt MD, Castell JV, Chamberlain M, Combes RD, Dearden JC, Fentem JH *et al*. The integrated use of alternative approaches for predicting toxic hazard – the report and recommendations of ECVAM workshop-8. *Alternatives to Laboratory Animals*. 1995; 23:410-429.
- Barton HA, Pastoor TP, Baetcke K, Chambers JE, Diliberto J, Doerr NG *et al*. The acquisition and application of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) data in agricultural chemical safety assessments. *Crit Rev Toxicol*. 2006; 36:9-35.
- Basketter DA. Methylidibromo glutaronitrile, skin sensitisation and quantitative risk assessment. *Cut Ocul Toxicol*. 2010; 29:4-9.
- Basketter DA. Skin immunology and sensitisation. In: Chilcott RP and Price S editors. *Principles and practice of skin toxicology*. Wiley: Chichester; 2008. p. 149-168.
- Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern P and Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:1-7.
- Basketter DA, Clapp CJ, Safford BJ, Jowsey IR, McNamee PM, Ryan CA, Gerberick GF. Preservatives and skin sensitisation quantitative risk assessment: risk benefit considerations. *Dermatitis*. 2008; 19:20-27.
- Basketter DA, Kimber I. Updating the skin sensitization *in vitro* data assessment paradigm in 2009. *J Appl Toxicol*. 2009; 29:545-550.
- Benfenati E, Benigni R, DeMarini DM, Helma, C, Kirkland D, Martin TM *et al*. Predictive models for carcinogenicity and mutagenicity: frameworks, state-of-the-art, and perspectives. *Journal of Environmental Science and Health*. 2009; C 27:57-90.
- Benigni R, Bossa C. Predictivity of QSAR. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2008; 48:971-980.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O, Giuliani A. Alternatives to the carcinogenicity bioassay: in silico methods, and the *in vitro* and *in vivo* mutagenicity assays. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2010; 6:809-819.
- Bercu JP, Morton SM, Deahl JT, Gombar VK, Callis CM, van Lier RB. In silico approaches to predicting cancer potency for risk assessment of genotoxic impurities in drug substances. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2010; 57:300-306.
- Bérubé K, Aufderheide M, Breheny D, Clothier R, Combes R, Duffin R *et al*. *In vitro* models of inhalation toxicity and disease. The report of a FRAME workshop. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2009; 37:89-141.
- Blaauboer BJ. The contribution of *in vitro* toxicity data in hazard and risk assessment: current limitations and future perspectives. *Toxicology Letters*. 2008; 180:81-84.
- Blaauboer BJ, Barratt MD, Houston BJ. The integrated use of alternative methods in toxicological risk evaluation: ECVAM integrated testing strategies task force report 1. *Alternatives to Laboratory Animals*. 1999; 27:229-237.
- Blaauboer BJ, Forsby A, Houston JB, Beckman M, Combes RD, Jongh J de. An integrated approach to the prediction of systemic toxicity by using biokinetic models and biological *in vitro* test methods. In: M. Balls, A.-M. van Zeller & M. Halder, editors. *Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation*. Amsterdam: Elsevier 31A; 2000. p. 525-536.
- Botham PA, Chamberlain M, Barratt MD, Curren RD, Esdaile DJ, Gardiner JR *et al*. A prevalidation study on *in vitro* skin corrosivity testing. The report and recommendations of ECVAM workshop 6. *ATLA*. 1995; 23:219-255.
- Botham PA, Earl LK, Fentem JH, Roquet R, Van de Sandt JJM. Alternative methods for skin irritation testing: the current status. ECVAM Skin Irritation Task Force Report 1. *ATLA*. 1998; 26:195-211.
- Bouvier d'Yvoire M, Prieto P, Blaauboer BJ, Bois FY, Boobis A, Brochot C *et al*. Physiologically-based kinetic modelling (PBK modelling): meeting the 3Rs agenda: the report and recommendations of ECVAM workshop 63. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2007; 35:661-671.
- Bradlaw J, Gupta K, Green S, Hill R & Wilcox N. Practical application of non-whole animal alternatives: summary IRAG workshop on eye irritation. *Food and Chemical Toxicology*. 1997; 35:175-178.
- Brantom PG, Bruner LH, Chamberlain M, Desilva O, Dupuis J, Earl LK *et al*. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the Draize rabbit eye irritation test. *Toxicology in Vitro*. 1997; 11:141-179.
- Bremer S, Cortvrindt R, Daston G, Eletti B, Mantovani A, Maranghi F *et al*. Reproductive and developmental toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33 Suppl. 1:183-209.
- Bremer S, Pellizzer C, Hoffmann S, Seidle T, Hartung T. The development of new concepts for assessing reproductive toxicity applicable to large scale toxicological programmes. *Current Pharmaceutical Design*. 2007; 13:3047-3058.
- Buehler EV. Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Arch Dermatol*. 1965; 91:171-177.
- Bulgheroni A, Kinsner-Ovaskainen A, Hoffmann S, Hartung T & Prieto P. Estimation of acute oral toxicity using the No Adverse Effect Level (NOAEL) from the 28-day repeated dose toxicity studies in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2009; 53(1):16-19.
- Carfi M, Gennari A, Malerba I, Corsini E, Pallardy M, Pieters R *et al*. *In vitro* tests to evaluate immunotoxicity: A preliminary study. *Toxicology*. 2009; 229:11-22.
- Coecke S, Ahr H, Blaauboer BJ, Bremer S, Casati S, Castell J *et al*. Metabolism: a bottleneck in *in vitro* toxicological test development. The report and recommendations of ECVAM workshop 54. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2006; 34(1):49-84.
- Coecke S, Blaauboer BJ, Elaut G, Freeman S, Freidig A, Gensmantel N *et al*. Toxicokinetics and metabolism. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33(1):147-175.
- COLIPA (1997). *Guidelines for the safety assessment of cosmetic products*, 20pp. Brussels, Belgium: COLIPA.
- Combes R, Balls M, Curren R, Fischbach M, Fusenig N, Kirkland D *et al*. Cell transformation assays as predictors of human carcinogenicity. ECVAM Workshop Report 39. *Alternatives to Laboratory Animals*. 1999; 27:745-767.
- Combes R, Grindon C, Cronin MT, Roberts DW, Garrod J. Proposed integrated decision-tree testing strategies for mutagenicity and carcinogenicity in relation to the EU REACH legislation. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2007; 35:267-287.
- Corvi R, Albertini S, Hartung T, Hoffmann S, Maurici D, Pfuhler S, van Ben-them J, Vanparys P. ECVAM retrospective validation of *in vitro* micronucleus test (MNT). *Mutagenesis*. 2008; 23:271-283.
- Cotovio J, Grandidier M-H, Portes P, Roguet R, Rubinstenn G. The *in vitro* acute skin irritation of chemicals: optimisation of the EPISKIN prediction model within the framework of the ECVAM validation process. *ATLA*. 2005; 33:329-349.
- Creton S, Dewhurst IC, Earl LK, Gehen SC, Guest RL, Hotchkiss *et al*. Acute toxicity testing of chemicals-opportunities to avoid redundant testing and use of alternative approaches. *Critical Reviews in Toxicology*. 2010; 40:50-83.
- Crivori P, Poggesi I. Computational approaches for predicting CYP-related metabolism properties in the screening of new drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2006; 41(7):795-808.
- Cronin MT, Bajot F, Enoch SJ, Madden JC, Roberts DW, Schwöbel J. The in chemico-in silico interface: challenges for integrating experimental and computational chemistry to identify toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2009; 37:513-521.
- Cronin MTD, Basketter DA. Multivariate QSAR analysis of a skin sensitization database. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 1994; 2:159-179.
- Cronin MTD, Worth AP. (Q)SARs for predicting effects relating to reproductive toxicity. *QCS*. 2008; 27(1):91-100.
- Curren RD, Southee JA, Spielmann H, Liebsch M, Fentem JH & Balls M. The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA*. 1995; 23:211-217.
- Dahl SG, Aarons L, Gundert-Remy U, Karlsson MO, Schneider YJ, Steimer JL, Trocóniz IF. Incorporating physiological and biochemical mechanisms into pharmacokinetic-pharmacodynamic models: a conceptual framework. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106:2-12.
- DeJongh J, Forsby A, Houston JB, Beckman M, Combes R, Blaauboer BJ. An integrated approach to the prediction of systemic toxicity using computer-based biokinetic models and biological *in vitro* test methods: overview of a prevalidation study based on the ECITTS Project. *Toxicology in Vitro*. 1999; 13:549-554.

- Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27:431-434.
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology*. 2008; 26:627-632.
- EC. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. *Official Journal of the European Communities*. 1976; L262:169-200.
- EC. Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. 2003; L66:26-35.
- EC. Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2003; L230:32-33.
- EC. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union* 2010; L 276:33-79.
- EC. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. 2009; L 342:59-209.
- EC. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC. *Official Journal of the European Union*. 2006; L 396:1-849.
- EC. Regulation (EC) No 440/2998 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2009 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). *Official Journal of the European Union*. 2008; L 141:1-739.
- ECHA. Chapter R.4: Evaluation of available information. In: *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*. 2008. p. 1-23. Available at: http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r4_en.pdf?vers=20_08_08. Acesso em: 10/12/2009.
- ECHA. R.7.2. Skin- and eye irritation/corrosion and respiratory irritation. In: *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*. Chapter R.7th: Endpoint Specific Guidance; 2008. p. 199-255. Disponível em: http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/
- ECVAM. Genotoxicity and carcinogenicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2002; 30 Suppl. 1:83-93.
- ECVAM. Target organ and target system toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2002; 30 Suppl. 1:71-82.
- Elferink MG, Olinga P, Draaisma AL, Merema MT, Bauerschmidt S, Polman J *et al*. Microarray analysis in rat liver slices correctly predicts *in vivo* hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008; 229:300-309.
- ESAC (2006). Statement on the application of the SkinEthic™ human skin model for skin corrosivity testing. Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em: 18/09/2009.
- ESAC (2007) Statement on the validity of *in vitro* tests for skin irritation. Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em: 18/09/2009.
- ESAC (2008). Statement on the scientific validity of *in vitro* tests for skin irritation testing (SkinEthic and modified EpiDerm). Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em: 18/09/2009.
- ESAC (2009). ESAC Statement on the scientific validity of an *in vitro* test method for skin corrosivity testing. Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em: 18/09/2009.
- ESAC (2009). Statement on the performance under UN GHS of three *in vitro* assays for Skin Irritation testing and the Adaptation of the Reference chemicals and defined accuracy values of the ECVAM Skin Irritation Performance Standards. Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em: 18/09/2009.
- ESAC (2009). Statement on the scientific validity of cytotoxicity-/cell function-based *in vitro* assays for eye irritation testing. Disponível em: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under "Publications", "ESAC statements"](http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/under%20Publications%20ESAC%20statements). Acesso em 20/11/2009.
- ESAC. Statement on the application of the CORROSITEX® assay for skin corrosivity testing. *ATLA*. 2001; 29:96-97.
- ESAC. Statement on the application of the EpiDerm™ human skin model for skin corrosivity testing. *ATLA*. 2000; 28:365-366.
- ESAC. Statement on the scientific validity of the EPISKIN™ test (an *in vitro* test for skin corrosivity). *ATLA*. 1998; 26:277-280.
- ESAC. Statement on the scientific validity of the rat skin transcutaneous electrical resistance (TER) test (an *in vitro* test for skin corrosivity). *ATLA*. 1998; 26:275-277.
- Eskes C, Bessou S, Bruner L, Curren R, Harbell J, Jones P *et al*. Subchapter 3.3. Eye Irritation. In: Eskes C, Zuang V editors. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. *ATLA*. 2005; 33 Suppl. 1:47-81.
- Eskes C, Zuang V, editors. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. A report prepared in the context of the 7th Amendment of the Cosmetics Directive for establishing the timetable for phasing out animal testing. *ATLA*. 2005; 33, Suppl. 1: 227.
- Farage MA, Bjerke DL, Mahony C, Blackburn KL, Gerberick GF. Quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis: uncertainty factors for mucosal exposures. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:140-147.
- Fentem JH, Archer GEB, Balls M, Botham PA, Curren RD, Earl LK *et al*. The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the management team. *Toxicology in Vitro*. 1998; 12:483-524.
- Fentem JH, Briggs D, Chesné C, Elliott GR, Harbell JW, Heylings JR *et al*. A prevalidation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: results and evaluation by the Management Team. *Toxicology in Vitro*. 2001; 15:57-93.
- Freyberger A, Weimer M, Tran HS, Ahr HJ: Assessment of a recombinant androgen receptorbinding assay: Initial steps towards validation. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30(1):2-8.
- Freyberger A, Wilson V, Weimer M, Tan S, Tran HS, Ahr HJ. Assessment of a robust model protocol with accelerated throughput for a human recombinant full length estrogen receptor alpha binding assay: Protocol optimization and intralaboratory assay performance as initial steps towards validation. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30(1):50-59.
- Freyberger A, Witters H, Weimer M, Lofink W, Berckmans P, Ahr HJ. Screening for (anti)androgenic properties using a standard operation protocol based on the human stably transfected androgen sensitive PALM cell line. First steps towards validation. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30(1):8-17.
- Gallegos Saliner A, Patlewicz G & Worth AP. A Review of (Q)SAR models for skin and eye irritation and corrosion. *QSAR & Combinatorial Science*. 2008; 27:49-59.
- Genschow E, Spielmann H, Scholz G, Seiler A, Brown N, Piersma A *et al*. The ECVAM international validation study on *in vitro* embryotoxicity tests: results of the definitive phase and evaluation of prediction models. European Centre for the Validation of Alternative Methods. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2002; 30:151-176.
- Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Schlatter H, Dearman RJ, Kimber I *et al*. Compilation of historical local lymph node assay data for the evaluation of skin sensitization alternatives. *Dermatitis*. 2005; 16:157-202.
- Gerberick GF, Troutman JA, Foertsch LM, Vassallo JD, Quijano M, Dobson RLM *et al*. Investigation of a peptide reactivity assay of pro-hapten skin sensitizers using a peroxidase-peroxide oxidation system. *Toxicol Sci*. 2009; 112:164-174.
- Gerberick GF, Vassallo JD, Bailey RE, Chaney JG, Morrall SW and Lepoittevin J-P. Development of a peptide reactivity assay for screening contact allergens. *Toxicol Sci*. 2004; 81:332-343.
- Gerner I, Spielmann H, Hofer T, Liebsch M, Herzler M. Regulatory use of (Q)SARs in toxicological hazard assessment strategies. *SAR QSAR Environ Res*. 2004; 15:359-66.
- Gettings SD, Lordo RA, Hintze KL, Bagley DM, Casterton PL, Chudkowski M *et al*. The CTFA evaluation of alternatives program: an evaluation of *in vitro* alternatives to the Draize primary eye irritation test. (phase III) Surfactant-based formulations. *Food and Chemical Toxicology*. 1996; 34:79-117.
- Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Donato MT. An update on metabolism studies using human hepatocytes in primary culture. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2008; 4(7):837-54.
- Grindon C, Combes R, Cronin MTD, Roberts DW, Garrod JF. An integrated decision-tree testing strategy for repeat dose toxicity with respect to the requirements of the EU REACH legislation. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2008; 36:93-101.
- Gubbels-van Hal WMLG, Blaauboer BJ, Barentsen HM, Koitink MA, Meerts IA, van der Hoeven JC. An alternative approach for the safety evaluation of new and existing chemicals, an exercise in integrated testing. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2005; 42:284-295.
- Guguen-Guillouzo C, Corlu A, Guillouzo A. Stem cell-derived hepatocytes and their use in toxicology. *Toxicology*. 2010; 270:3-9.
- Guidance Document on the Demarcation between the Cosmetics Directive 76/768 and the Medicinal products Directive 2001/83 as agreed between

- the Commission Services and the Competent Authorities of the Member States. Disponível em: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/guidance_doc_cosm-medicinal_en.pdf.
- Hallifax D, Houston JB. Methodological uncertainty in quantitative prediction of human hepatic clearance from *in vitro* experimental systems. *Current Drug Metabolism*. 2009; 10(3):307-321.
- Hartung T, Bremer S, Casati S, Coecke S, Corvi R, Fortaner S *et al*. A Modular approach approach to the ECVAM Principles principles on Test test Validityvalidity. *ATLA*. 2004; 32:467-472.
- Hartung T, Bremer S, Casati S, Coecke S, Corvi R, Fortaner S *et al*. A modular approach to the ECVAM principles on test validity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2004; 32:467-472.
- Hernández LG, van Steeg H, Luijten M & van Benthem J. Mechanisms of non genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutation Research*. 2009; 682:94-109.
- Hewitt NJ, Lechón MJ, Houston JB, Hallifax D, Brown HS, Maurel P *et al*. Primary hepatocytes: current understanding of the regulation of metabolic enzymes and transporter proteins, and pharmaceutical practice for the use of hepatocytes in metabolism, enzyme induction, transporter, clearance, and hepatotoxicity studies. *Drug Metab Rev*. 2007; 39:159-234.
- Heylings JR, Diot S, Esdaile DJ, Fasano WJ, Manning LA, Owen HM. A pre-validation study on the *in vitro* irritation function test (SIFT) for prediction of acute skin irritation *in vivo*: results and evaluation of ECVAM phase III. *Toxicology in Vitro*. 2003; 17:123-138.
- Houston JB, Galetin A. Methods for predicting *in vivo* pharmacokinetics using data from *in vitro* assays. *Current Drug Metabolism*. 2008; 9(9):940-51.
- Houston JB, Galetin A. Progress towards prediction of human pharmacokinetic parameters from *in vitro* technologies. *Drug Metabolism Reviews*. 2003; 35(4):393-415.
- http://ecvam-dbal.m.jrc.ec.europa.eu/public_view_doc.cfm?id=19CC5A287E4E5552ECBD04CFCC6A31B97180BB0BC12CB10496CDA74B54630A05A3291B895581F634. Acesso em: fevereiro de 2012. [website]
- Hwan Sung J, Esch MB, Shuler ML. Integration of *in silico* and *in vitro* platforms for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2010; 6:1-19.
- ICCVAM (2009). Draft Background Review Document – current status of *in vitro* test methods for identifying mild/moderate ocular irritants: bovine corneal opacity and permeability test method, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA. Disponível em: <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/PeerPanel09.htm>. Acesso em: 8/12/2009.
- ICCVAM (2009). Independent scientific peer review panel report: evaluation of the validation status of alternative ocular safety testing methods and approaches, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA. Disponível em: <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/PeerPanel09.htm>. Accessed on 8/12/2009.
- information_requirements_r7a_en.pdf?vers=20_08_08. Acesso em: 17/09/2009.
- information-sources/under '(Q)SAR Documents' – 'Evaluation of (Q)SARs for the prediction of eye/skin irritation/corrosion potential' – 'Download report (skin)'. Acesso em: 13/10/2009.
- Isfort RJ, Kerckaert GA & LeBoeuf RA. Comparison of the standard and reduced pH Syrian hamster embryo (SHE) cell *in vitro* transformation assays in predicting the carcinogenic potential of chemicals. *Mutation Research*. 1996; 356:11-63.
- Jacobs MN, Janssens W, Bernauer U, Brandon E, Coecke S Combes *et al*. The use of metabolising systems for *in vitro* testing of endocrine disruptors. *Current Drug Metabolism*. 2008; 9:796-826.
- Jensen GE, Niemela JR, Wedebye EB, Nikolov NG. QSAR models for reproductive toxicity and endocrine disruption in regulatory use – a preliminary investigation. *SAR QSAR Environmental Research*. 2008; 19:631-641.
- Kandárová H, Liebsch M, Genschow E, Gerner I, Traue D, Slawik B, Spielmann H. Optimisation of the EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on *in vitro* skin irritation tests. *ALTEX*. 2004; 21:107-114.
- Kandárová H, Liebsch M, Gerner I, Schmidt E, Genschow E, Traue D, Spielmann H. The EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on *in vitro* skin irritation tests – an assessment of the performance of the optimized test. *ATLA*. 2005; 33:1-17.
- Kandárová H, Liebsch M, Spielmann H, Genschow E, Schmidt E, Guest R *et al*. Assessment of the Skin Ethic Reconstituted Human Epidermis for skin corrosion testing according to OECD guideline 431. *Toxicology in Vitro*. 2006; 20:547-559.
- Kanebratt KP and Andersson TB. HepaRG® cells as an *in vitro* model for evaluation of cytochrome P450 induction in humans. *Drug Metabolism Disposition*. 2008; 36:137-145.
- Kern PS, Gerberick GF, Ryan CA, Kimber I, Aptula A and Basketter DA. Historical local lymph node data for the evaluation of skin sensitization alternatives: a second compilation. *Dermatitis*. 2010; 21:8-32.
- Kimber I, Basketter DA. The murine local lymph node assay; collaborative studies and new directions: A commentary. *Food Chem Toxicol*. 1992; 30:165-169.
- Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Ryan CA and Dearman RJ. Chemical allergy: translating biology into hazard characterisation. *Toxicol Sci*. 2011; 120:238-268.
- Kinsner-Ovaskainen A, Akkan Z, Casati S, Coecke S, Corvi R, Dal Negro G *et al*. Report from the EPAA-ECVAM workshop on 'overcoming barriers to validation of non-animal partial replacement methods/integrated testing strategies. *ATLA*. 2009; 4:437-44.
- Kirkland D, Aardema M, Henderson L, Muller L. Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutation Research*. 2005; 584:1-256.
- Kirkland D, Aardema M, Müller L, Makoto H. Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens II. Further analysis of mammalian cell results, relative predictivity and tumour profiles. *Mutation Research*. 2006; 608:29-42.
- Kirkland D, Kasper P, Müller L, Corvi R, Speit G. Recommended lists of genotoxic and nongenotoxic chemicals for assessment of the performance of new or improved genotoxicity tests: A follow-up to an ECVAM workshop. *Mutation Research*. 2008; 653:99-108.
- Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F *et al*. How to reduce false positive results when undertaking *in vitro* genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM workshop. *Mutation Research*. 2007; 628:31-55.
- Kirsch-Volders M, Sofuni T, Aardema M, Albertini S, Eastmond D, Fenech M *et al*. Report from the *in vitro* micronucleus assay working group. *Mutation Research*. 2003; 540:153-163.
- Lazzari G, Tessaro I, Crotti G, Galli C, Hoffmann S, Bremer S, Pellizzer C. Development of an *in vitro* test battery for assessing chemical effects on bovine germ cells under the ReProTect umbrella. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 15-12 2008; 233:360-370.
- Li AP. Human hepatocytes as an effective alternative experimental system for the evaluation of human drug properties: General concepts and assay procedures. *ALTEX*. 2008; 25:33-42.
- Liebsch M, Spielmann H, Pape W, Krul C, Deguercy A, Eskes C. UV-induced Effects in Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects. In: Eskes C, Zuang V, editors. *ATLA*. 2010; 33 Suppl. 1:131-146.
- Liebsch M, Traue D, Barrabas C, Spielmann H, Uphill P, Wilkins S *et al*. The ECVAM prevalidation study on the use of EpiDerm for skin corrosivity testing. *ATLA*. 2000; 28:371-401.
- Loizou GD, Spendiff M, Barton HA, Bessems J, Bois FY, d'Yvoire MB *et al*. Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment: the first steps. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2008; 50:400-411.
- Magnusson B, Kligman AM. *Allergic contact dermatitis in the guinea pig: identification of contact allergens*. Springfield, IL, USA: Charles C. Thomas; 1970. pp. 141.
- Manou I, Eskes C, de Silva O, Bruner L, Renner G, Zuang V. Safety data requirements for the purposes of the cosmetics directive; from animal testing to alternative methods; considerations with regard to the estimated timings. *ATLA*. 2005; 33 S1:21-26.
- Marx-Stoelting P, Adriaens E, Ahr HJ, Bremer S, Garthoff B, Gelbke HP *et al*. A review of the implementation of the embryonic stem cell test (EST). The report and recommendations of an ECVAM/ReProTect Workshop. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2009; 37:313-328.
- Maurici D, Aardema M, Corvi R, Kleber M, Krul C, Laurent C *et al*. Genotoxicity and mutagenicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33 Suppl. 1:117-130.
- Maurici D, Aardema M, Corvi R, Kleber M, Krul C, Laurent C *et al*. Carcinogenicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33 Suppl. 1:177-182.
- Moore N, Bremer S, Carmichael N, Daston G, Dent M, Gaoua-Chapelle W *et al*. A modular approach to the extended one-generation reproduction toxicity study. The outcome of an ECETOC Task Force and International ECETOC/ECVAM Workshop. *ATLA*. 2009; 37:219-225.
- Morganti P, Paglialunga S. EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. *Clinics in Dermatology*. 2008; 26:392-397.
- Natsch A, Emter R. Skin sensitizers induce antioxidant response element dependent genes: application to the *in vitro* testing of the sensitization potential of chemicals. *Toxicol Sci*. 2008; 102: 110-119.

- Natsch A, Gfeller H, Rothaupt M, Ellis G. Utility and limitations of a peptide reactivity assay to predict fragrance allergens *in vitro*. *Toxic in Vitro*. 2007; 21:1220-1226.
- Natsch A. The Nrf2-Keap1-ARE toxicity pathway as a cellular sensor for skin sensitizers – functional relevance and a hypothesis on innate reactions to skin sensitizers. *Toxicol Sci*. 2010; 113:284-292.
- NIH. Corrositex®: an *in vitro* test method for assessing dermal corrosivity potential of chemicals. NIH Publication No. 99 a 4495. Research Triangle Park, NC, USA: NIEHS; 1999.
- OECD. Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies, Environment Directorate. In OECD Environmental Health and Safety Publications, *Series on Testing and Assessment* No. 28. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-31.
- OECD. Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. *OECD Series on Testing and Assessment* No.34. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2005. p. 1-96.
- OECD. Guidance Document on Using Cytotoxicity Tests to Estimate Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests. In OECD Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology, *Series on Testing and Assessment* No. 129. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-54.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 410. Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1981. p. 1-8.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 414. Prenatal Development Toxicity Study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2001. p. 1-11.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 415. One-Generation Reproduction Toxicity Study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1983. p. 1-8.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 416. Two-Generation Reproduction Toxicity. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2001. p. 1-13.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 417. Toxicokinetics. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-20.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 421. Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1995. p. 1-10.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 422. Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1996. p. 1-14.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 426. Developmental Neurotoxicity Study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2007. p. 1-26.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 428. Skin Absorption: *in vitro* Method. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-8.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 440. Uterotrophic Bioassay in Rodents. A short-term screening test for oestrogenic properties. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2007. p. 1-21.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 441. Hershberger Bioassay in Rats. A Short-term Screening Assay for (Anti)Androgenic Properties. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-20.
- OECD. Guideline for the testing of chemicals 455. The Stably Transfected Human Estrogen Receptor-alpha Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist-Activity of Chemicals. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-16.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 407. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2008. p. 1-13.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 408. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1998. p. 1-10.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 409. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1998. p. 1-9.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 411. Repeated dose dermal toxicity: 90-day study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1981. p. 1-9.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 412. Subacute inhalation toxicity: 28-day study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-14.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 413. Subchronic inhalation toxicity: 90-day study. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-15.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 429. Skin sensitization: Local Lymph Node assay. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-20.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 442A. Skin sensitization: Local Lymph Node assay: DA. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-16.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 442B. Skin sensitization: Local Lymph Node assay: BrdU-ELISA. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-15.
- OECD. Guidelines for Chemical Testing 452. Chronic toxicity studies. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-16.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 404. Acute Dermal Irritation/Corrosion. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2002. p. 1-13.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 405. Acute Eye Irritation/Corrosion. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2002. p. 1-14.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 427. Skin absorption: *in vivo* method. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-8.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 428. Skin absorption: *in vitro* method. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-8.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 430. *In vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER). Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-12.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 431. *In vitro* Skin Corrosion: Human Skin Model Test. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-8.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 432. *In vitro* 3T3 NRU phototoxicity test. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2004. p. 1-15.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 435. *In vitro* Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2006. p. 1-15.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 437. Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-8.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 438. Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2009. p. 1-18.
- OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals 439. *In vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human *Epidermis* Test Method. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2010. p. 1-18.
- OECD. Report on the regulatory uses and applications in OECD member countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] models in the assessment of new and existing chemicals. *Series on Testing and Assessment* No. 58. ENV/JM/MONO(2006)25. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2007. p. 1-79.
- Ohmori K, Umeda M, Tanaka N, Takagi H, Yoshimura I, Sasaki K *et al*. Non-Genotoxic Carcinogen Study Group in the Environmental Mutagen Society of Japan. An interlaboratory collaborative study by the Non-Genotoxic Carcinogen Study Group in Japan, on a cell transformation assay for tumour promoters using Bhas 42 cells. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33:619-639.
- Ohno Y, Kaneko T, Inoue T, Morikawa Y, Yoshida T, Fuji A *et al*. Interlaboratory validation of the *in vitro* eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicology in Vitro*. 1999; 13:73-98.
- Patlewicz G, Aptula AO, Roberts DW, Kern PS, Gerberick GF, Kimber I *et al*. An evaluation of selected global (Q)SARs/expert systems for the prediction of skin sensitisation potential. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2007; 18:515-541.
- Pelkonen O, Tolonen A, Korjamo T, Turpeinen M, Raunio H. From known knowns to known unknowns: predicting *in vivo* drug metabolites. *Bioanalysis*. 2009; 1:393-414.
- Pfaller W, Balls M, Clothier R, Coecke S, Dierickx P, Ekwall B *et al*. Novel advanced *in vitro* methods for long-term toxicity testing. ECVAM Workshop Report 45. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2001; 29:393-426.
- Pfuhler S, Kirkland D, Kasper P, Hayashi M, Vanparys P, Carmichael P *et al*. Reduction of use of animals in regulatory genotoxicity testing: Identifica-

- tion and implementation opportunities-Report from an ECVAM workshop. *Mutation Research*. 2009; 680(1 a 2):31-42
- Pfuhler S, Kirst A, Aardema A, Banduhn N, Goebel C, Araki D *et al.* A tiered approach to the use of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: Genotoxicity. A COLIPA analysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2010; Doi:10.1016/j.yrtph.2010.03.012
- Portes P, Grandidier MH, Cohen C, Roguet R. Refinement of the EPISKIN protocol for the assessment of acute skin irritation of chemicals: follow-up to the ECVAM prevalidation study. *Toxicology in Vitro*. 2002; 16:765-770.
- Poth A, Kunz S, Heppenheimer. Bhas cell transformation assay as a predictor of carcinogenicity, abstract presented at the 6th World Congress on alternatives and animal us in the life sciences. 2007. Tokyo.
- Prieto P. Barriers, Nephrotoxicology and Chronic Testing *in vitro*. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2002; 30 Suppl 2:101-105.
- Prieto P, Baird AW, Blaauboer BJ, Castell Ripoll JV, Corvi R, Dekant W *et al.* The assessment of repeated dose toxicity *in vitro*: A proposed approach. The report and recommendations of ECVAM workshop 56. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2006; 34:315-341.
- Prieto P, Clemenson C, Meneguz A, Pfaller W, Sauer U, Westmoreland C. Sub-acute and subchronic toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2005; 33 Suppl.1:109-116.
- Python F, Goebel C, Aeby P. Assessment of the U937 cell line for the detection of contact allergens. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 220:113-24.
- ReProTect Special Issue. In: Piersma AH editor. *Reproductive Toxicology*. August 2010. p. 1-218.
- Richert L, Abadie C, Bonet A, Heyd B, Mantion G, Alexandre E, *et al.* Interlaboratory evaluation of the response of primary human hepatocyte cultures to model CYP inducers – A European Centre for Validation of Alternative Methods (ECVAM) – funded validation study. *Toxicology in Vitro*. 2010; 24:335-345.
- Rohrbeck A, Salinas G, Maaser K, Linge J, Salovaara S, Corvi R, Borlak J. *In vitro* carcinogenicity testing with Balb/c 3T3 cells treated with various chemical carcinogens. *Toxicological Sciences*. 2010; 118(1):31-41.
- Rorije E, Hulzebos E. Evaluation of (Q)SARs for the prediction of skin irritation/corrosion potential. Physico-chemical exclusion rules. 2005. Disponível em: <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/>
- Russell WMS & Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London, UK: Methuen; 1959. 238pp.
- Russo A. *In vivo* cytogenetics: mammalian germ cells. *Mutat Res*. 2000; 455(1 a 2):167-89.
- Rustemeyer T, Van Hoogstraten IMW, Von Blomberg BMA, Gibbs S, Scheper RG. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. In: Johansen JD, Frosch PJ, and Lepoittevin J-P, editors. *Textbook of Contact Dermatitis*, 5th ed. Springer: Berlin; 2011. p. 43-90.
- Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, Zielenska M. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Current Genomics*. 2008; 9:394-408.
- Sakaguchi H, Ashikaga T, Miyazawa M, Yoshida Y, Ito Y, Yoneyame K *et al.* Development of an *in vitro* skin sensitization test using human cell lines; Human Cell Line Activation Test (h-CLAT). II. An international study of the h-CLAT. *Toxicol In Vitro*. 2006; 20:774-784.
- SCCNFP. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. Notes of Guidance guidance For for Testing testing of Cosmetic cosmetic Ingredients ingredients For for Their their Safety safety Evaluationevaluation. 5th Revision, adopted by the SC-CNFP during the Plenary Meeting of 20 October 2003 (SCCNFP/0690/03 Final). 2003; 102pp. Brussels, Belgium: DG SANCO/C/2, European Commission.
- SCCS. Memorandum on Alternative alternative test methods in human health safety assessment of cosmetic ingredients in the EU, adopted by the SCCS during the Plenary Meeting of 8 December 2009 (SCCS/1294/10). 2010;17 pp. Brussels, Belgium: DG SANCO/C/2, European Commission.
- Scott L, Eskes C, Hoffman S, Adriaens E, Alepee N, Bufo M *et al.* A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace *in vivo* studies using bottom-up and top-down approaches. *Toxicology in Vitro*. 2010; 24:1-9.
- Serafimova R, Fuat Gatnik M & Worth A. Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity. EUR 24427 EN; 2010.
- Speit G. How to assess the mutagenic potential of cosmetic products without animal tests? *Mutation Research*. 2009; 678:108-112.
- Speit G, Hartmann A. The comet assay: a sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage. *Methods Mol Biol*. 2005; 291:85-95.
- Spielmann H, Hoffmann S, Liebsch M, Botham P, Fentem JH, Eskes C, *et al.* The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: report on the validity of the EPISKIN and EpiDerm assays and on the Skin Integrity Function Test. *ATLA*. 2007;35:559-601
- Spielmann H, Liebsch M, Kalweit S, Moldenhauer F, Wirnsberger T, Holzhuetter HG *et al.* Results of a validation study in Germany on two *in vitro* alternatives to the Draize eye irritation test, the HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *ATLA*. 1996; 24:741-858.
- United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). Globally Harmonized System of classification and labeling of chemicals (GHS). Part 3. Health and environmental hazards. Chapter 3.5. Germ cell mutagenicity. 2004. Disponível em: <http://www.unece.org>.
- United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). Globally Harmonized System of classification and labeling of chemicals (GHS). Part 3, Health and environmental hazards. Chapter 3.9. Specific target organ systemic toxicity – repeated dose; 2004. p. 197-208.
- United Nations-Economic Commission for Europe (UN/ECE). Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Updated Part 3 Health and Environmental Hazards – Chapter 3.3 Serious eye damage/eye irritation. New York, USA, and Geneva, Switzerland: United Nations; 2009.p. 133-144. Disponível em: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/
- United Nations-Economic Commission for Europe (UN/ECE). Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Updated Part 3 Health and Environmental Hazards – Chapter 3.3 Serious eye damage/eye irritation. New York, USA, and Geneva, Switzerland: United Nations; 2009.p. 133-144. Disponível em: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/
- Van de Sandt J, Roguet R, Cohen C, Esdaile D, Poncet M, Corsini E *et al.* The use of human keratinocytes and human skin models for predicting skin irritation. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 38. *ATLA*. 1999; 27:723-743.
- van der Burg B, Winter R, Man HY, Vangenechten C, Berckmans P, Weimer M, Witters H, van der Linden S. Optimization and prevalidation of the *in vitro* AR CALUX method to test androgenic and antiandrogenic activity of compounds. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30(1):18-24.
- Vanhaecke T, Pauwels M, Vinken M, Ceelen L, Rogiers V. EU research activities in alternative testing strategies: current status and future perspectives. Towards a (more) realistic integrated *in vitro* strategy for repeated dose toxicity testing of cosmetic and pharmaceutical compounds. *Archives of Toxicology*. 2010; 83:1037.
- Wang J, Hou T. Recent advances on *in silico* ADME modeling, *Annual Reports in Computational Chemistry*. Elsevier 2009; 5:101-127.
- Witters H, Freyberger A, Smits K, Vangenechten C, Lofink W, Weimer M *et al.* The assessment of estrogenic or antiestrogenic activity of chemicals by the human stably transfected estrogen sensitive MELN cell line: Results of test performance and transferability. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30(1):60-72.
- Worth AP, Balls M, editors. Alternative (Non-Animal) Methods for Chemicals Testing: Current Status and Future Prospects. A report prepared by ECVAM and the ECVAM working group on chemicals. *ATLA*. 2002; 30 Suppl.1:1-115.
- Yu TW, Dashwood RH. Measuring antigenotoxic effects using the Ames test and Comet assay. *Am Biotech Lab*. 2007; 25:22-23.
- Zuang V, Alonso M-A, Botham PA, Eskes C, Fentem J, Liebsch M, van de Sandt JJM. Subchapter 3.2. Skin Irritation. In: Eskes C, Zuang V editors. Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects. *ATLA*. 2005; 33-S1:35-46.
- Zuang V, Balls M, Botham PA, Coquette A, Corsini E, Curren RD *et al.* Follow-up to the ECVAM Prevalidation Study on *in vitro* Tests for Acute Skin Irritation. ECVAM Skin Irritation Task Force Report 2. *ATLA*. 2002; 30:109-129.
- Zuang V, Barroso J, Bremer S, Casati S, Ceridono M, Coecke S *et al.* ECVAM Technical report on the Status of Alternative Methods for Cosmetics testing (2008-2009). 2010. Disponível em: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>
- Zuang V, Barroso J, Bremer S, Casati S, Ceridono M, Coecke S, Corvi S, Eskes C, Kinsner A, Pellizer C, Prieto P, Worth A, Kreysa J. ECVAM Technical report on the Status of Alternative Methods for Cosmetics testing (2008-2009). 2010. Disponível em: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>,
- Zuang V, Barroso J, Cole T, Ceridono M, Eskes C. ECVAM Bottom-Up/Top-Down Testing approach: testing strategy to reduce/replace the Draize eye test and validation/regulatory acceptance of *in vitro* assays: current status. *ALTEX*. 2010; 27-S.I.:241-244.

21

Avaliação de Segurança in Vivo em Cosmecêuticos

Ida Duarte

Liliana Bechelli de Oliveira Torloni

Anita Rotter

- Introdução, 208
- Avaliação de segurança de um ingrediente cosmecêutico, 208
- Avaliação de segurança de produto acabado, 209
- Testes de avaliação clínica de segurança, 209
- Regulamentação de testes de validação de segurança, 211
- Conclusão, 211
- Bibliografia, 211

► Introdução

Embora o termo “cosmecêutico” não seja amplamente aceito, e, em muitos países, utilize-se a expressão “cosmético”, a preocupação em avaliar sua segurança é tão importante quanto a que se emprega a estes. Por não haver legislação específica para cosmecêuticos, os países empregam as mesmas regras de cosméticos em seus respectivos registros sanitários.

Como os cosmecêuticos derivaram, pelo menos, com aplicação intencional, da categoria dos cosméticos, vale a pena ressaltar o histórico dessa categoria-irmã mais antiga. Os cosméticos representam uma classe de produtos comercializados mundialmente e sua existência data de tempos remotos.

Há vários relatos na literatura sobre seu uso. Pigmentos vermelhos já eram aplicados nos lábios em 5000 a.C., conforme vestígios em potes de óxido de ferro vermelho achados em túmulos sumerianos e egípcios. Vasos de alabastro encontrados em 1914 revelavam, em suas ilustrações, o uso, pelos egípcios, de pinturas, óleos e pomadas. Há relatos, ainda, sobre o conhecimento e a utilização pelos babilônios das ceras depilatórias em 490 a.C.

Apesar de esta relação de uso tão antiga, a ciência da Cosmetologia é uma disciplina ainda muito jovem. Em diferentes países e órgãos regulamentadores, a definição do termo cosmético apresenta conceitos distintos (em muitos locais, o termo cosmecêutico não é categorizado). Além disso, o cosmetologista não é um simples formulador, e sim, um cientista que necessita entender completamente a interação de produtos com a pele.

Sabe-se que o consumidor pode entrar em contato com até 25 produtos cosméticos em um dia. No entanto, muitos desses produtos são considerados, na prática clínica, produtos cosmecêuticos. Considerando a quantidade de ingredientes que cada um deles contém, isso resulta em, aproximadamente, 200 elementos. Visto que são muito usados, convém garantir a segurança e a eficácia deles.

Embora, na prática, os produtos cosméticos e cosmecêuticos raramente estejam associados a sérios danos à saúde, não significa que sejam sempre seguros, especialmente considerando os efeitos em longo prazo. Já foram relatados alguns eventos adversos graves relacionados com os cosméticos. Em 1930, produtos depilatórios contendo tálio ocasionaram casos de intoxicação, inclusive letais. Em 1958, cosméticos contendo salicilanilida halogenada ocasionaram uma série de reações fotoalérgicas no Reino Unido e em outros locais. Além disso, entre 1950 e 1960, desodorantes à base de zircônio levaram a um surto de reações cutâneas inflamatórias crônicas em consumidores da Europa e dos EUA. Esses relatos foram importantes para a criação das regulamentações em todo o mundo e passaram a reger a produção e a colocação do cosmético no mercado.

Em geral, as reações adversas aos cosméticos surgem, predominantemente, na pele, com manifestações leves, que cessam após suspensão do uso do produto, sem deixar sequelas. As reações são, na maioria das vezes, dermatites de contato irritativas e ocorrem, principalmente, no rosto. Usamos o mesmo raciocínio para os cosmecêuticos. Assim, torna-se primordial a utilização de metodologia que comprove o alto grau de segurança de um produto cada vez mais tecnológico, a ser usado em diferentes tipos de pele.

Entende-se por segurança a ausência de riscos significativos em condições previsíveis de uso, ou seja, que haja consciência

de informações e comprovações de que o produto não cause danos ao usuário. Cada comunidade, como Europa, EUA, Mercosul e Brasil, tem legislação própria para oferecer ao consumidor segurança durante o uso de um cosmético (cada uma destas regulamentações estabelece os testes utilizados para verificar os efeitos dos cosméticos).

Na União Europeia, a primeira regulamentação oficial data de 1976 pela Diretiva Cosmética da União Europeia, na qual se estabelecia a definição de cosmético e a responsabilidade da empresa sobre a segurança do produto a ser colocado no mercado. Esta Diretiva é constantemente atualizada.

Nos EUA, o Ato de 1938 designou o US Food and Drug Administration (FDA) como órgão regulatório responsável pela segurança de cosméticos. O FDA exerce seu controle a partir do momento em que o produto chega ao mercado. Desde então, a regulamentação dos EUA mantém-se praticamente inalterada.

Com a globalização, a indústria cosmética nos EUA vem sendo impactada pelas regulamentações de diferentes regiões, nas quais seus ingredientes e produtos serão vendidos, especialmente na Comunidade Europeia, atualmente o padrão de referência de segurança em cosméticos. Com isso, a própria indústria passou a se autorregulamentar, desenvolvendo seus próprios programas de segurança, que vão de encontro às expectativas da opinião pública e do próprio governo, mantendo um registro de segurança de excelência no mercado. Em 2006, por exemplo, foi criado o Código de Compromisso com o Consumidor (Consumer Commitment Code) para fazer a validação de segurança em cosméticos nos EUA, um processo mais transparente e completo, baseando-se no Cosmetic Ingredient Review (CIR), um grupo formado por toxicologistas e dermatologistas independentes, que constantemente revisa a segurança dos ingredientes.

A legislação brasileira, de acordo com a Resolução nº 79, de 2000, estabeleceu normas e procedimentos, para registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Portanto, os produtos cosméticos devem passar por processos de avaliação de risco para que se faça valer o direito do consumidor e, principalmente, garantir a saúde da população.

Seguindo a premissa sobre responsabilidades, o fabricante de um produto cosmético deve empregar recursos técnicos e científicos, a fim de reduzir possíveis danos aos usuários. Assim, deve:

- Formular o produto com ingredientes referenciados em compêndios e legislação
- Aplicar uma margem de segurança entre os níveis de risco e de uso do produto
- Informar ao consumidor de maneira clara, a fim de evitar uso inadequado do produto
- Seguir as boas práticas de fabricação e controle, que compreendem as normas de padronização, procedimentos e métodos de controle de qualidade e fabricação.

► Avaliação de segurança de um ingrediente cosmecêutico

Os ingredientes de produtos devem ser avaliados em termos de *risco* e não de dano. O *dano* representa o prejuízo à saúde decorrente das propriedades intrínsecas do ingrediente.

O *risco* é a probabilidade da ocorrência do dano. Os dados toxicológicos do ingrediente devem estar disponíveis, por meio das seguintes fontes:

- Dados em humanos obtidos por observação clínica e testes de compatibilidade
- Informações por meio de bancos de dados, literatura publicada, informações dos próprios fornecedores do ingrediente
- Dados relevantes em compostos análogos
- Testes *in vitro*, com métodos válidos e validados
- Testes *in vivo*, em animais e em seres humanos.

► Avaliação de segurança de produto acabado

Para o produto acabado, deve-se considerar:

- Características do produto, como identificação, nome comercial, especificações físico-químicas, restrições de uso
- Aplicações de uso do produto
- Concentração de uso e restrições regulamentares
- Dados toxicológicos.

A avaliação do produto deve levar em conta a toxicidade local, representada pelo potencial irritativo e alergênico nos testes clínicos. Quando o produto for indicado para aplicação em áreas expostas à radiação ultravioleta, acrescentam os testes de pesquisa de fototoxicidade e de fotossensibilidade.

► Testes de avaliação clínica de segurança

■ Testes in vivo em animais

Neste livro, há um capítulo específico sobre métodos alternativos ao uso de animais em testes de segurança e eficácia clínicos de produtos cosméticos e cosmecêuticos.

■ Ensaios clínicos em humanos

Produtos acabados devem se mostrar completamente seguros antes da exposição humana. Alguns efeitos transitórios, como leve irritação, podem ser eticamente aceitos, ao contrário de efeitos adversos permanentes, como sensibilização e cicatrizes.

Para a avaliação do potencial irritativo de um produto com risco desconhecido, realiza-se triagem com métodos *in vitro* ou *in vivo* em animais, seguida de teste clínico (*in vivo* em humano). Se o produto não apresentar risco presumido, segue-se diretamente ao teste clínico (*in vivo* em humano).

Para a avaliação do potencial alergênico do produto, se o nível de absorção dos ingredientes for desconhecido, deve-se realizar o teste *in vivo*, em animais, seguido do teste clínico (*in vivo* com humano). Caso haja risco presumido, realiza-se o teste clínico (*in vivo* com humano).

Algumas premissas devem ser consideradas, tais como:

- Dados pré-clínicos consistentes que garantam a segurança nas avaliações clínicas

- Estudos que gerem danos permanentes, tais como irritação e sensibilização ocular não são permitidos
- O recrutamento dos voluntários deve estar alinhado à Declaração de Helsinque, que prevê estudos conduzidos e monitorados por equipe treinada. Sendo assim, a saúde e o bem-estar dos voluntários são prioridade
- Os protocolos devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa Clínica.

Não existe um padrão único a ser adotado para avaliação de segurança dos produtos das categorias cosmética e cosmecêutica. O avaliador de segurança responsável da empresa deverá escolher os testes considerando diversos parâmetros, entre eles uso do produto, área de aplicação, se o produto é enxaguável, se o uso é prolongado e repetido, diário ou não. Ainda, deve-se levar em conta:

- Categoria do produto
- Condições de uso
- Concentração de cada ingrediente na formulação
- Quantidade de produto em cada aplicação
- Frequência de uso; local de contato direto com o produto
- Superfície total de pele ou de mucosa na qual o produto é aplicado
- Duração do contato
- Consumidor alvo
- Possíveis desvios no emprego do produto (uso inadequado ou acidental).

Desse modo, cada comunidade segue diversos modelos de testes e protocolos para pesquisa de segurança destes produtos.

■ Avaliação de irritabilidade em voluntários humanos

Após a comprovação por meio de testes em animais ou um estudo *in vitro* validado, a tolerabilidade cutânea pode ser confirmada por meio de testes em voluntários humanos.

Teste aberto ou repetitivo de uso (ROAT)

No teste aberto (*open test*), aplica-se a substância na pele sem oclusão por períodos entre 15 min e 24 h. Pode ser feito em aplicações consecutivas por até 5 dias, para validar condições maximizadas. Com ele, avalia-se a irritação dérmica primária. Ele consiste na triagem para avaliar como o produto irá responder em um primeiro contato com a pele em condições máximas. Qualquer resultado positivo pode ser indicativo do comportamento irritativo do produto. Este tipo de teste pode ser também empregado para produtos muito concentrados. Realizam-se as leituras conforme escala de leitura preconizada pelo International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), como se vê na Tabela 21.1.

Teste oclusivo

A substância, diluída ou não, é aplicada em testes oclusivos por 24 a 48 h. Este teste possibilita estudos comparativos de substâncias no mesmo indivíduo. Os padrões de leitura seguem os mesmos princípios do ICDRG (Tabela 21.1).

Teste cumulativo

Testes cumulativos ou repetitivos são testes ocluídos que são realizados por meio da colocação de substâncias testes em um mesmo local da pele, 3 vezes/semana, em um período de

Tabela 21.1 Escala de leitura preconizada pelo International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) para teste de contato epicutâneo.

Leitura do teste	Resultado	Grau
Ausência de lesão	Negativo (–)	zero
Eritema leve	Duvidoso (?)	1
Eritema	Positivo (+)	2
Eritema + edema + pápulas	Positivo (++)	3
Eritema + edema + pápulas + vesículas	Positivo (+++)	4

3 semanas. São aplicados apósitos semioclusivos, no dorso dos voluntários. A cada 48 h, os voluntários retornam para retirada dos apósitos, leitura dos sítios e reaplicação dos apósitos nos mesmos sítios, completando, assim, 8 aplicações.

Esses testes repetitivos permitem a avaliação da irritação cumulativa que não é captada por testes de aplicação única. Realizam-se as leituras conforme escala de leitura preconizada pelo ICDRG (Tabela 21.1).

Soap chamber test

Frosch e Kligman, em 1979, propuseram um modelo para comparar os efeitos dos sabões em barra na pele. O teste padrão consegue avaliar eritema, mas não leva em consideração ressecamento, descamação e fissuras, que podem ocorrer com o uso de tais produtos. Para esse método, aplica-se 0,1 ml de uma solução do sabão a 8% no antebraço, que fica na pele por 24 h. Nos 4 dias seguintes, aplicam-se testes por 6 h. A pele é observada diariamente até o oitavo dia. Avalia-se, então, a ocorrência e a graduação de descamação, ressecamento e fissuras, segundo escala de Frosch e Kligman. Se houver eritema em qualquer uma das leituras, suspende-se o teste.

A Tabela 21.2 mostra os padrões de leitura clínica obtidas no *soap chamber test*. O teste hoje é válido para produtos enxaguáveis, mas também para predizer a irritabilidade a determinadas substâncias.

■ **Avaliação do potencial de sensibilização em voluntários humanos**

Indução única/desafio único em teste (teste de Schwartz-Peck)

Descrito por Schwartz e Peck (1949) e Schwartz (1951, 1969), pode ser realizado de duas formas, considerando-se o teste completo ou incompleto. No incompleto, uma única indução com teste oclusivo por 48 h, seguido por repouso de 10 a 14 dias e uma fase de desafio (*challenge test*) com mais 48 h de teste oclusivo. No completo, além da fase anterior,

acrescenta-se 1 mês de uso do produto após o *challenge test*. Realizam-se as leituras conforme escala de leitura preconizada pelo International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (Tabela 21.2).

Trata-se de um teste menos preditivo e considerado obsoleto, já que capta apenas sensibilizantes muito potentes; o que não deve ocorrer em cosméticos.

Testes clínicos de contatos repetidos (Human Repeated Insult Patch Test – HRIPT)

Existem quatro protocolos: teste de sensibilização humana de Draize (Draize *et al.*, 1944, Draize, 1959), teste de Shelanski-Shelanski (Shelanski e Shelanski, 1951; Shelanski, 1953), teste de Voss-Griffith (Voss, 1958, Griffith e Buehler, 1976) e teste de Draize modificado (Marzulli e Maibach, 1973 e 1974).

No ensaio original de Draize, os testes são aplicados em áreas virgens da pele por 24 h, 3 vezes/semana, totalizando 10 aplicações. Após cada teste, procuram-se eritema e edema. Segue-se período de repouso de 2 semanas e fase de desafio com aplicação de um único teste por 24 h e resultado do exame para eritema e edema.

O teste de Shelanski-Shelanski difere do teste de Draize por fazer 15 aplicações na fase de indução e 48 h de teste na fase de desafio. Nele, é possível também avaliar a irritabilidade acumulada caso haja alguma resposta na fase de indução.

O teste de Voss-Griffith consiste em nove aplicações por 24 h na fase de indução, por 3 semanas. Na fase de desafio, há testes tanto no local de indução (dorso) quanto em área virgem (braço). A fase de desafio considerada dupla pode ser útil em casos de reações duvidosas.

O teste de Draize modificado difere-se do original pelo fato de as aplicações, durante as 3 semanas de indução, serem realizadas sempre no mesmo local e somente, se algum tipo de reação ocorrer, muda-se a região, aplicando-se o próximo teste em local adjacente. Realiza-se a fase de desafio em pele virgem 2 semanas após com teste por 72 h com concentração não irritativa do composto. Remove-se o teste e avalia-se a área, aproximadamente, após 30 min e 24 h para presença de eritema e edema.

Teste maximizado em humanos

Descrito por Kligman, originalmente em 1966, foi modificado em 1975 por Kligman e Epstein. Neste teste, utiliza-se um fator maximizante ou amplificador que ocasione desconforto cutâneo por uma substância sabidamente irritante (p. ex., o lauril sulfato de sódio – SLS). Feitos cinco testes oclusivos no mesmo local da irritação prévia, por 48 h, 2 a 3 vezes/semana, após um período de 2 semanas de descanso, há a fase de desafio com aplicação do agente irritativo por 30 min e teste oclusivo no mesmo local por 48 h, seguido, então, da leitura do teste. Atualmente, é considerado um teste pouco aceitável,

Tabela 21.2 Padrões de leitura clínica por meio dos sinais obtidos no *soap chamber test*.

Eritema	Graus	Descamação	Graus	Fissuras	Graus
E – 0	Ausente	D – 0	Ausente	F – 0	Ausente
E – 1	Leve	D – 1	Xerose	F – 1	Finas
E – 2	Moderado	D – 2	Escamas finas	F – 2	Moderadas
E – 3	Intenso	D – 3	Escamas moderadas	F – 3	Largas
E – 4	Vesículas/necrose	D – 4	Escamas grandes	–	–

Tabela 21.3 Testes *in vivo* em humanos conforme atributo mercadológico do produto, segundo normas da Anvisa.

Dermatologicamente testado	Ensaio de compatibilidade e/ou aceitabilidade
Oftalmologicamente testado	Ensaio de aceitabilidade, com oftalmologista
Clinicamente testado	Ensaio de aceitabilidade, analisando-se particularidades dos locais de uso. Mucosa oral e dentes, em produtos de higiene oral; mucosa e pele genital, em produtos de cuidados íntimos
Não comedogênico	Ensaio de compatibilidade e aceitabilidade
Não acnegênico	Ensaio em uso por 3 a 4 semanas, em indivíduos com predisposição a acne
Produto para pele sensível	Ensaio de compatibilidade cutânea e ensaios de uso em indivíduos de pele sensível
Hipoalergênico	Ensaio de compatibilidade cutânea, inclusive os de sensibilização e fotossensibilização, sem ocorrência de reações
Produto infantil	Ensaio de compatibilidade cutânea em adultos, e, na sequência, ensaios de aceitabilidade cutânea no público-alvo

devido à capacidade de irritação cutânea intensa, antes mesmo da avaliação da sensibilização.

■ Comedogenicidade em humanos

A avaliação de comedogenicidade deve ser realizada em voluntários negros (fotótipos V e VI), com aplicação no dorso, de modo padronizado, por um tempo de 28 dias, em, no mínimo, cinco voluntários, para, depois, se proceder com a biopsia com cola de cianoacrilato e a leitura dos achados (comedões) em microscopia óptica.

■ Testes de fotoirritação e fotossensibilização em humanos

São realizados quando há substâncias que ocasionam lesões fotoinduzidas, ou são fotorreatores. Não existe uma padronização internacional, no entanto, um estudo multicêntrico realizado na Áustria, na Alemanha e na Suíça por mais de 12 anos ofereceu os dados mais confiáveis em humanos sobre fototeste. Os produtos são aplicados em ambos os lados do dorso. Após 24 ou 48 h, irradia-se um dos lados com UVA na dose de 10 J/cm² e cobre-se o outro lado para proteger da irradiação. Realiza-se a leitura em 72 ou 96 h, comparando-se os dois lados de aplicação dos testes.

é o uso do produto. Pode haver acompanhamento de outro profissional médico, de acordo com a categoria de produto (pediatra, ginecologista, oftalmologista etc.), considerando os seguintes requisitos:

- Aceitabilidade em uso com acompanhamento clínico
- Aceitabilidade em uso com acompanhamento dermatológico
- Aceitabilidade em uso com acompanhamento oftalmológico
- Aceitabilidade em uso com acompanhamento ginecológico
- Comedogenicidade em uso
- Acnegenicidade em uso.

Existem ainda os testes *in vivo* que levam em conta os atributos de segurança que o fabricante deseja que seus consumidores tenham conhecimento. Para isso, no Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) brasileira, existe uma lista de nomenclaturas que orientam a combinação dos testes de compatibilidade e aceitabilidade na população-alvo, as quais podem ser usadas em rotulagens dos produtos testados, conforme a Tabela 21.3. Ela mostra os testes *in vivo* realizados em humanos, a fim de se assegurar alguns atributos mercadológicos de um produto cosmético ou cosmecêutico, segundo normas da Anvisa.

► Regulamentação de testes de validação de segurança

No Brasil, por exemplo, os testes clínicos em humanos preconizados são os ensaios de compatibilidade e os de aceitabilidade. Os ensaios de compatibilidade representam o primeiro contato do produto acabado com o ser humano e devem comprovar a inocuidade dos produtos na pele humana. São realizados com apósitos oclusivos ou semioclusivos ou em modelos abertos (teste aberto). São eles os testes descritos:

- Irritação cutânea primária e acumulada
- *Soap chamber test*
- Sensibilização dérmica
- Comedogenicidade
- Fotoirritação
- Fotossensibilização.

Os ensaios de aceitabilidade são testes que representam as condições de uso estipuladas pelo fabricante, com critérios de inclusão e exclusão padronizados, em que a única variável

► Conclusão

Conforme exposto, não existe padrão único a ser adotado para a escolha dos testes *in vivo* de segurança. O objetivo desse capítulo foi mostrar as diversas possibilidades que o avaliador de segurança dispõe e que devem ser somadas às condições de uso e a todas as variáveis já mencionadas para elaboração de um protocolo exclusivo de cada produto.

► Bibliografia

- Anvisa. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. [homepage da internet]. Brasília, 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>.
- Barel AO, Paye M, Maibach HI (editors). Handbook of cosmetic science and technology. 3th ed. New York: Informa Healthcare; 2009.
- Chorilli M, Scarpa MV, Leonardi GR, Franco YO. Toxicologia dos cosméticos. *Acta Farm Bonaerense* 2007; 26(1):144-54.
- Chorilli M, Tamascia P, Rossim C, Salgado HRN. Ensaio biológicos para avaliação de segurança de produtos cosméticos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2009; 30(1):19-30.

- Commission Recommendation of 7 June 2006. Establishing guidelines on the use of claims referring to the absence of tests on animals pursuant to Council Directive 76/768/EEC. European Commission Environment [homepage on the Internet]. European Union, 1995-2011. Disponível em: http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/animal-testing/index_en.htm
- European Commission Joint Research Institute for Health and Consumer Protection. European Centre for the Validation of Alternative Methods to Animal Experimentation [homepage on the Internet]. Último acesso: 31 de março de 2011. Disponível em: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>
- European Community Regulation on Chemicals and Their Safe Use (EC 1907/2006). It deals with the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical substances. European Commission Environment [homepage on the Internet]. European Union, 1995-2011. Disponível em: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm
- Fregert S. Manual of Contact Dermatitis. Chicago, Ill: Year Book Medical Publisher Inc, 1981.
- Frosch PJ, Kligman AM. The soap chamber test. A new method for assessing the irritancy of soaps. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1(1):35-41.
- Frosch PJ. The irritancy of soap and detergent bars. In: Frost P, Howitz SN (editors). Principles of Cosmetics for the Dermatologist. St. Louis: C.V. Mosby, 1982:1-12.
- Horio T. The induction of photocontact sensitivity in guinea pigs without UVB radiation. *J Invest. Dermatol.* 1976, 67 (5), 591-593.
- Jackson EM. Prognostic patch testing. The other kind of patch test. *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9:237-239.
- Kimber I *et al.* Skin Sensitization Testing in Potency and Risk Assessment. *Toxicol. Sci.* 2001; 59 (2): 198-208.
- Koehler PB. Clinical aspects of safety testing cosmetic products in the nineteen-eighties. *J Soc Cosmet Chem* 1980; 3 1:213-218.
- Malkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. *Vet. Hum.* 1993;Toxicol. 35, 445 a 453.
- Marzulli FN, Maibach HI. Contact Allergy: Predictive testing in man. *Contact dermatitis* 1976; 2:1-17.
- National Academy of Sciences. Committee for the Revision of NAS Publication 1138. Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1977:23-59.
- National Academy of Sciences. Committee for the Revision of NAS Publication 1138. Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1977:23-59.
- Newman *et al.* Photopatch testing: the 12 years experience of the German, Austrian and Swiss photopatch test group. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 183-192.
- Nohynek G, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010; 243: 239-259.
- Nutrition. Cosmetics. FDA Policy and Authority. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/dms/cos-pol.html>.
- Robinson MK, Perkins MA, Basketter DA. Application of a 4-h human patch test method for comparative and investigative assessment of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1998; 38(4):194-202.
- Robinson MK, Perkins MA, Basketter DA. Application of a 4-h human test method for comparative and investigative assessment of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1998; 38(4):194-202.
- US FDA. US Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied, 2007.

22

Modelos in Vitro para Avaliação de Eficácia de Ingredientes Cosmecêuticos

Vanessa de Moura Sá Rocha

- Introdução, 214
- Principais técnicas utilizadas, 214
- Entendendo o mecanismo para proposição de modelos in vitro, 216
- Conclusão, 221
- Bibliografia, 222

► Introdução

A inovação é um dos grandes pilares da indústria de cosméticos. Muito disso está relacionado com o lançamento de produtos cada vez mais eficazes aos consumidores, com os mais diferentes apelos, como a redução de rugas, manchas, estrias, celulites e maior hidratação, entre outros.

Até 2004, o desenvolvimento de novos ingredientes capazes de atuar nos mecanismos fisiopatológicos de cada um destes processos era feito por meio de estudos em animais. Atualmente, graças à proibição pela Comunidade Europeia do uso de animais para pesquisas de segurança e eficácia de produtos cosméticos, os testes *in vitro* ganharam destaque e têm sido essenciais para garantir a velocidade de inovação das indústrias cosméticas. Esta proibição deve-se à evolução dos padrões éticos da sociedade. Entre as décadas de 1980 e 1990, os consumidores europeus começaram a questionar o uso e o sacrifício de animais para o desenvolvimento de cosméticos, cuja função, por definição, é de embelezar, perfumar, limpar, hidratar e trazer bem-estar ao indivíduo. Estes questionamentos mobilizaram a sociedade civil, que exigiu de seus representantes legais a aprovação de leis proibitivas para estes fins. Embora o movimento tenha começado na Europa e a restrição legal de animais para testes de cosméticos seja restrita apenas aos membros da Comunidade Europeia, consumidores de outros países também preferem cosméticos não testados em cobaias. Esta percepção do consumidor fez com que diversas empresas banissem publicamente seus estudos com animais para a comprovação de benefícios cosméticos, que teve como consequência o avanço na pesquisa aplicada ao ambiente empresarial.

As aplicações de testes *in vitro* são amplas e há muito utilizadas por universidades em pesquisas básicas e por empresas, no desenvolvimento e na triagem de novas substâncias. A comprovação de benefícios de um produto antienvhecimento, antiacne ou anticelulite, por exemplo, pode ser realizada com modelos *in vitro*, por meio da investigação dos efeitos dos ativos no mecanismo celular do processo que se deseja estudar. Isto significa que, na busca de ingredientes com ação antienvhecimento, convém entender a fisiopatologia deste processo, a fim de desenvolver modelos *in vitro* capazes de reproduzir este fenômeno e, posteriormente, investigar o efeito do ingrediente.

Uma conquista importante no campo das metodologias *in vitro* foi o domínio da tecnologia de produção em escala de pele reconstituída.

Neste modelo, os cientistas conseguiram distinguir queratinócitos humanos e obter as mesmas camadas existentes na pele humana, inclusive o estrato córneo. Isto possibilitou a substituição total do teste de irritação dérmica realizado em coelhos, utilizados desde a década de 1940 para avaliar a segurança de ingredientes e produtos acabados. Também, abriu novos caminhos para estudos de eficácia mais complexos e representativos das interações entre os diferentes tipos celulares, considerando os efeitos da estrutura organizacional do tecido na função celular.

Na verdade, esta tecnologia leva a inúmeras abordagens para os estudos de eficácia. Desde a simples aplicação do produto final a fim de investigar marcadores de coesão celular e inferir sobre a hidratação da pele, até comparações de marcadores celulares expressos em pele reconstituída feita com queratinócitos de doadores jovens em relação às peles feitas

com células de doadores idosos e, assim, inferir sobre possíveis mudanças induzidas pelo processo de envelhecimento. Neste capítulo, abordaremos algumas das principais metodologias para o desenvolvimento de novos ingredientes cosméticos, bem como os mecanismos celulares de cada processo.

► Principais técnicas utilizadas

■ Monocultura celular

O domínio da técnica de cultura de células para pesquisa já é antigo. Experimentou grande evolução nas décadas de 1940 e 1950 graças às pesquisas em virologia, com a qual houve o crescimento de organismos em cultura celular, tornando possível a preparação de vírus purificados para a produção de vacinas. De modo geral, esta técnica baseia-se na capacidade de as células se multiplicarem em uma placa de cultura de tecidos em condições adequadas, fora de um organismo vivo e mantendo características próprias.

As culturas aplicadas ao estudo de ingredientes cosméticos podem ter origem primária (aquelas advindas da digestão enzimática de tecidos) ou linhagem celular (células transformadas e imortalizadas) e são realizadas em monocamada (2D) com meios apropriados. São bastante usadas na pesquisa de eficácia de cosméticos, identificando mecanismos celulares e moleculares de fisiologia, patologia e interação de substâncias químicas ou naturais com a biologia celular.

Nos modelos de monocamada os queratinócitos (Figura 22.1) são utilizados para a investigação dos efeitos citotóxicos ou fototóxicos de substâncias químicas ou naturais, a fim de que se estude a liberação de citocinas moduladoras das cascatas pró-inflamatórias envolvidas na cicatrização, na pigmentação e no envelhecimento. Já os fibroblastos são empregados, principalmente, na avaliação dos componentes de matriz extracelular (colágeno, fibras elásticas, metaloproteinases) e também nos processos ligados ao envelhecimento. As principais vantagens deste modelo são a alta reprodutibilidade e a baixa complexidade, facilitando o uso em laboratório.

Porém, no modelo de monocamada unicelular, não é possível avaliar os efeitos decorrentes da liberação de fatores de outros tipos celulares, habituais no ambiente tridimensional da pele. Já é bem estabelecido na literatura que fibroblastos e queratinócitos, assim como as demais células da pele, têm uma

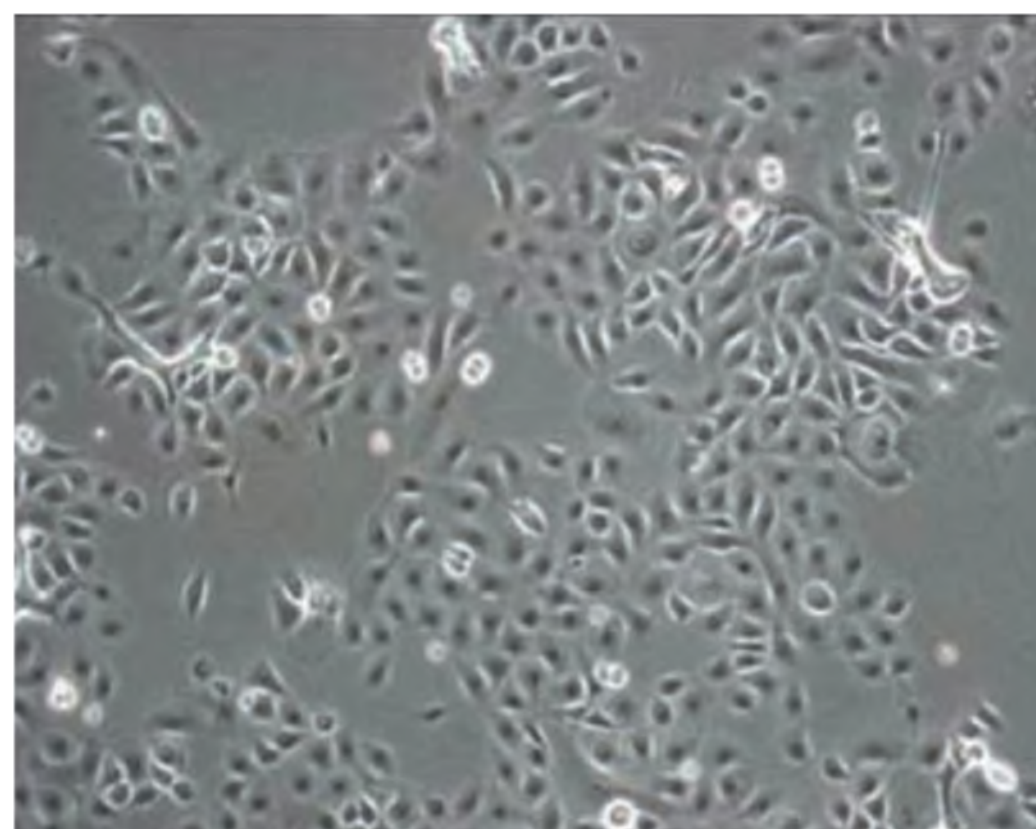


Figura 22.1 Queratinócitos humanos cultivados por sete dias em meio de cultura KM.

comunicação parácrina constante, responsável pela homeostasia do tecido. Na tentativa de enriquecer o ambiente *in vitro* e possibilitar algumas das modulações intercelulares que ocorrem *in vivo*, determinados pesquisadores utilizam modelos de cocultura celular. Os principais modelos de cocultura 2D, para fins cosmecêuticos, empregam queratinócitos e fibroblastos, a fim de investigar, por exemplo, a liberação de citocinas, ou queratinócitos e células de Langerhans, em processos alérgicos ou, ainda, queratinócitos e neurônios, em estudos de liberação de neuropeptídeos.

■ Modelos tridimensionais

Muito embora os modelos de monocamada sejam extremamente úteis na investigação de mecanismos celulares, um padrão de estudo ideal deve apresentar a organização tridimensional e as funções da pele. Conforme se sabe, ela é o maior tecido do corpo, essencial à vida e funciona como barreira entre o corpo e o meio ambiente. Além de servir como barreira, sensorial e de síntese de vitamina D, a pele faz parte de um grande circuito, atualmente conhecido como sistema “neuroimunoendócrino-cutâneo”, no qual as células da pele encontram-se em constantes interações com os sistemas imune, endócrino e nervoso. Estruturalmente, é composta por epiderme (a primeira camada, formada por queratinócitos, células de Merkel, células de Langerhans e melanócitos), derme (constituída por fibroblastos e macrófagos) e hipoderme (formada por adipócitos). Assim, os modelos tridimensionais foram desenvolvidos na tentativa de simular as condições reais da pele. Eles são conhecidos como organotípicos e dividem-se em dois tipos principais: os modelos de pele humana reconstituída (feitos por meio do cultivo de queratinócitos em enxerto de cultura especial, ou em derme cultivada com fibroblastos vivos, em que os queratinócitos são capazes de se diferenciar para produzir a epiderme); e os explantes (amostras de pele provenientes de operações cirúrgicas, cultivadas com meios de cultura adequados a ensaios de curta duração).

As pesquisas no desenvolvimento de modelos de pele humana reconstituída tiveram motivação inicial em razão da necessidade de tratamento de queimados com lesões graves. Nestes pacientes, a escassez de pele do próprio indivíduo para o transplante, as rejeições e sua dificuldade de reposição pelo organismo muitas vezes inviabilizavam a sobrevivência do paciente.

O primeiro modelo de pele reconstituída descrito usava uma matriz feita de gel de colágeno, na qual os queratinócitos eram cultivados para diferenciação e formação da epiderme. Foi proposto por Karasek e Charlton, em 1971, e desenvolvido posteriormente por Bell *et al.* em 1979. Outros autores desenvolveram técnicas para o cultivo de queratinócitos humanos em camada de *feeder layer* composta por células de camundongos da linhagem 3T3 que tornaram possível a diferenciação dos queratinócitos após contato com ar. Mais recentemente, estes modelos de pele reconstituída humana ganharam maior importância, graças à Regulamentação Europeia que impede, desde 2004, a utilização de animais para testes de produtos acabados. Esta lei proíbe, também, a comercialização de novos ingredientes avaliados em cobaias para modelos que já têm testes *in vitro* alternativos. Com isso, diferentes modelos de pele reconstituída estão hoje disponíveis no mercado e possibilitam uma série de investigação científica de ingredientes cosméticos.

A maioria dos modelos de pele reconstituída tem apenas queratinócitos, melanócitos e fibroblastos. Outros tipos celulares como as células de Merkel, de Langerhans e terminais nervosos ainda estão ausentes nos modelos comerciais, embora existam estudos em andamento para o desenvolvimento de modelos cada vez mais complexos, que tornem possível simular, ao máximo, as interações celulares da pele. Estes modelos apresentam características histológicas próximas à da pele humana, com epiderme estratificada constituída por camada basal cuboide, camada granular com expressão de filagrina e transglutaminase, bem como estrato córneo. Os queratinócitos da camada basal expressam queratina 14, enquanto os da camada suprabasal, citoqueratina 10. A epiderme apresenta membrana basal completa, com hemodesmossomos, lâmina lúcida e lâmina densa (Figura 22.2).

Não há dúvidas de que estas metodologias são muito atraentes por diversas razões, como, por exemplo, testes diretos do produto acabado, estudos de junção entre derme e epiderme, entre junções epidérmicas, investigação da expressão gênica global comparativa entre pele humana de diferentes idades (proveniente de biopsias em relação à pele reconstituída) e testes de eficácia e segurança mais representativos e relevantes – enfim, uma ampla gama de possibilidades. Entretanto, também é verdade que poucos laboratórios no mundo detêm esta técnica, pois são modelos caros, com grande variabilidade, que demandam tecnologias sofisticadas e mão de obra extremamente qualificada para realização e interpretação.

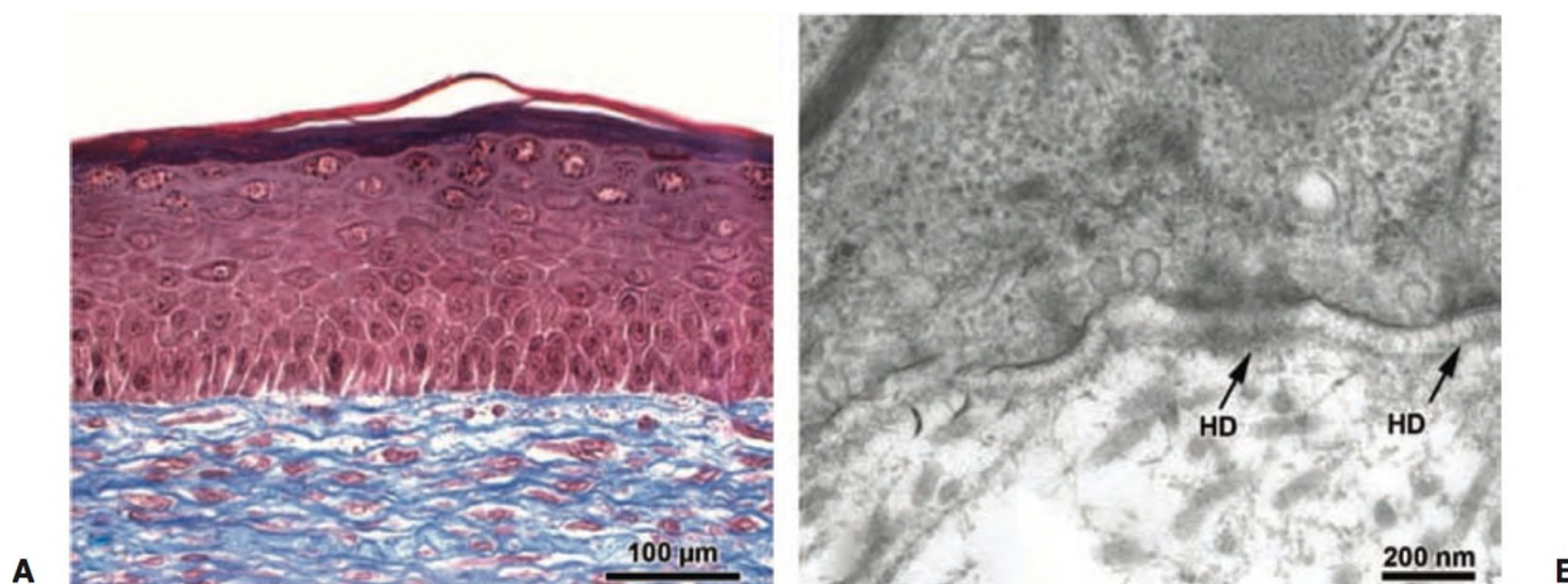


Figura 22.2 (A) Aparência histológica da pele humana reconstituída após 10 dias de interface ar-líquido (coloração tricromo de Masson). (B) Técnica de microscopia eletrônica de transmissão da pele equivalente mostra membrana basal contínua e hemodesmossomos (HD). Cortesia de Dra. Celine Auxenfans e Dr. Odile Damour, Laboratoire des Substituts Cutanés, HCL, Lyon, França.

Existe ainda a possibilidade do emprego de explantes cutâneos, obtidos como material de descarte de cirurgias plásticas. Ele é de baixo custo, fácil obtenção e com potencial de uso na pesquisa dermatológica, em particular nos estudos de matriz extracelular, estruturas 3D e interação das diferentes células cutâneas.

■ **Considerações e limitações**

Alguns laboratórios vêm se especializando em testes *in vitro* para a avaliação de eficácia de produtos cosméticos, oferecendo, a cada ano, investigações mais sofisticadas e variadas. Entretanto, convém ter em mente que modelos celulares de monocamada apresentam restrições para pesquisa de substâncias de baixa solubilidade, como, por exemplo, óleos fixos, e não se aplicam a substâncias insolúveis, como pigmentos. Existem muitas dúvidas quanto ao uso destas metodologias na investigação dos efeitos de nanopartículas, pois elas, em geral, tendem a se aglomerar no meio de cultura celular, comprometendo o resultado final da análise. Outra limitação destes modelos está na extrapolação dos resultados em células isoladas para os efeitos em seres humanos, uma vez que é preciso considerar a permeação de ingredientes pelo estrato córneo e efeitos prolongados em contato com as células da pele.

Para a pesquisa dos ingredientes citados anteriormente, a melhor alternativa é o estudo direto em modelos de pele reconstituída humana. Isto porque, além da estratificação das camadas da epiderme, estes modelos têm o estrato córneo que possibilita a aplicação de qualquer tipo de ingrediente ou, até mesmo, a do produto acabado, o que é uma grande vantagem. Entretanto, ainda que esses modelos estejam bem próximos da pele humana em termos de estrutura e marcadores celulares, convém lembrar que existem diferenças na epiderme reconstituída, em termos de metabolismo celular, espessura do estrato córneo, constituintes lipídicos como os triglicerídios e ceramidas, o que requer cuidado na inferência direta entre os resultados *in vitro* daqueles que poderão ocorrer na pele humana. Além disso, estes modelos têm grande variabilidade de resultados. A Tabela 22.1 apresenta as principais vantagens e desvantagens dos modelos de estudo em monocultura, cocultura e 3D.

► **Entendendo o mecanismo para proposição de modelos in vitro**

■ **Métodos para avaliação do envelhecimento cutâneo**

O envelhecimento cutâneo é um processo complexo e multifatorial. Os estudos indicam que a velocidade da evolução deste fenômeno depende de fatores externos (radiação ultravioleta – UV) e hábitos de vida (tabagismo, dieta, estresse), e de fatores internos, os quais são determinados geneticamente. A principal teoria dos fatores extrínsecos do envelhecimento relaciona-se com os efeitos dos raios UV na pele, conhecida como fotoenvelhecimento.

Em linhas gerais, após a exposição aos raios UV na pele, ocorre a produção de radicais reativos de oxigênio (ROS),

Tabela 22.1 Vantagens e desvantagens encontradas nos diferentes tipos de modelos de investigações <i>in vitro</i> .		
Modelo	Vantagem	Limitações
Monocultura (2D)	Condições definidas	Apenas um tipo celular
	Reprodutibilidade	Análise de poucos parâmetros
	Manutenção de bancos de células	Maior variabilidade nas culturas primárias
	Baixo custo e utilização simples	Não é tridimensional
Cocultura	Condições definidas	Maior variabilidade nas culturas primárias
	Reprodutibilidade	Não é tridimensional
	Possibilita interações celulares	
	Manutenção de bancos de células	
	Baixo custo e utilização simples	
Modelos organotípicos (3D)	Estrutura tridimensional	Grande variabilidade
	Vários tipos celulares e interações	Sem parâmetros controlados
	Fácil de usar	Poucos laboratórios dominam a tecnologia
	Possibilita testar substâncias lipofílicas e produtos acabados	Caros

que provocam danos nas estruturas celulares e extracelulares, como lipídios, membranas, proteínas, ácidos nucleicos; e depleção de antioxidantes celulares e enzimas antioxidantes. Além disso, os ROS estimulam a liberação de mediadores neuroendócrinos além de causar aumento de síntese e liberação de mediadores pró-inflamatórios pelos queratinócitos da pele como IL-1, IL-8 e TNF-α. Estes mediadores são responsáveis pela mobilização de células inflamatórias, em especial os neutrófilos e macrófagos, os quais podem levar a um processo crônico de microinflamação. A exposição prolongada da pele aos raios UV leva ao envelhecimento celular por senescência, redução da capacidade de reparo do DNA, diminuição dos telômeros, mutações nos DNA mitocondrial e celular, estresse oxidativo, aumento da frequência de anormalidades cromossômicas.

No desenvolvimento de modelos *in vitro*, os efeitos da radiação UV são os mais conhecidos e explorados. Conforme mencionado, a radiação UV ocasiona a produção de ROS, que, por sua vez ativa fatores de transcrição, como o fator κB de transcrição nuclear (NF-κB), o JNK e a quinase p38. Estes desencadeiam cascatas envolvidas em processos que culminam na redução da proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Como consequência da ativação destas vias, ocorre o aumento do fator de transcrição AP-1, que eleva a expressão gênica das enzimas de degradação da matriz extracelular (metaloproteínas), MMP-1, MMP-3 e MMP-9. Além disso, ocorre prejuízo na sinalização do fator de crescimento tumoral β (TGF-β), responsável pela síntese de pró-colágeno tipos I e III. A ativação do NF-κB estimula, ainda, a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α, atraindo neutrófilos e collagenases, capazes de provocar os mesmos efeitos de degradação da matriz descritos anteriormente (Figura 22.3). Em conjunto, estas alterações são responsáveis pelo envelhecimento cutâneo e possibilitam diferentes metodologias de investigação, como as que veremos a seguir.

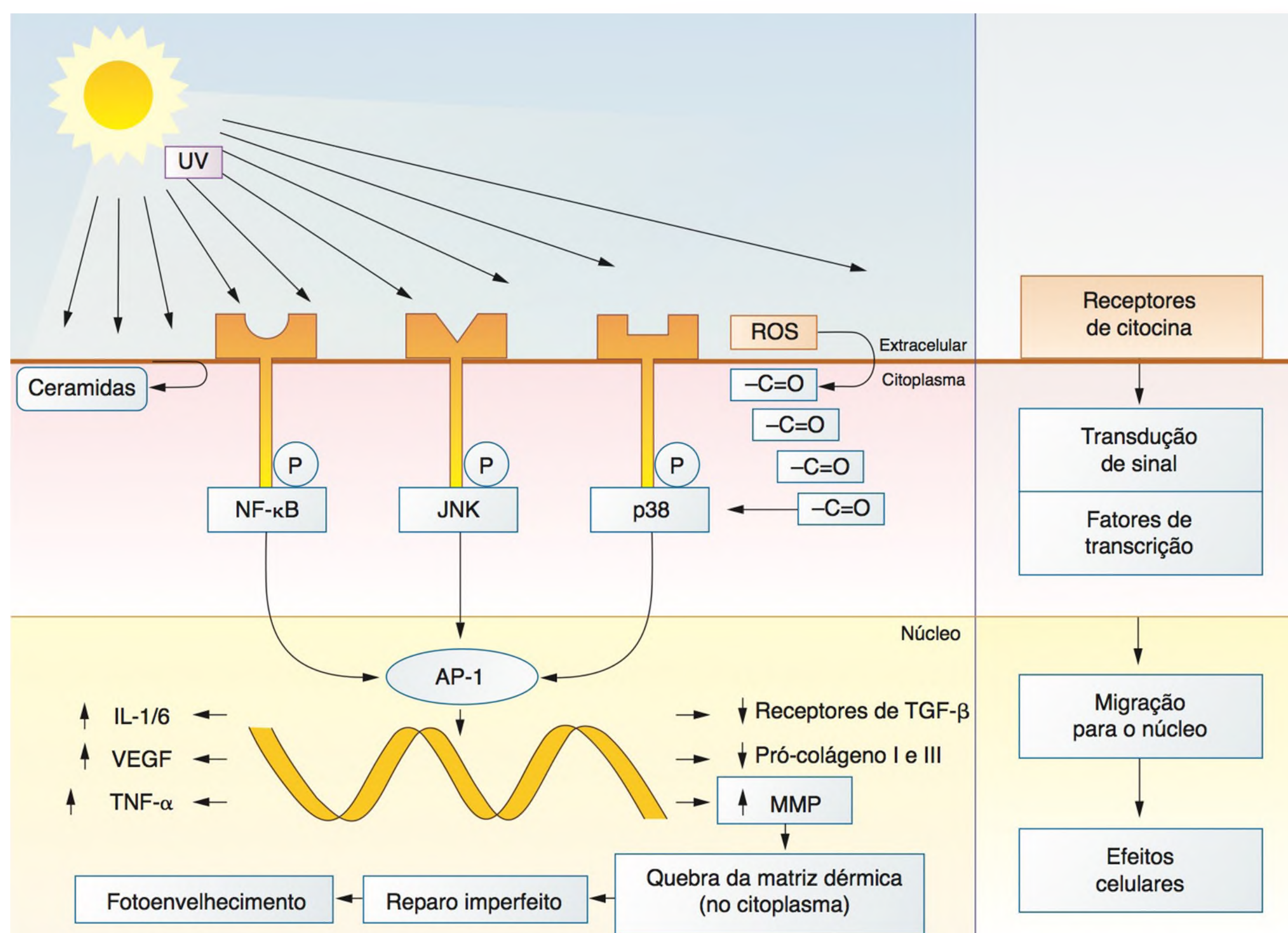


Figura 22.3 Mecanismos celulares envolvidos no fotoenvelhecimento. Radicais reativos de oxigênio (ROS) são ativados pelo metabolismo aeróbico mitocondrial após a irradiação UV. Estes radicais levam à transcrição do fator NF-κB, que, por sua vez, conduz à expressão de citocinas pró-inflamatórias. Os ROS também são responsáveis pela ativação de receptores celulares, os quais modulam p38 e JNK. Estes fatores, em conjunto com a liberação de ceramidas da membrana celular, levam à transcrição nuclear do AP-1, que aumenta a transcrição das MMP e diminui a expressão dos genes de pró-colágeno I e III, bem como a dos genes de receptores de TGF-β. O resultado final é a redução da matriz dérmica extracelular.

Outro efeito dos raios UV está na ativação da transcrição do NF-κB das células imunes na derme. Com isso, estas células aumentam a liberação de MMP e a degradação da MEC. Por fim, formam grupos carbonil (C=O) e provocam danos oxidativos nos DNA celular e mitocondrial.

■ Avaliação da proliferação celular

A avaliação consiste em testes para verificar a capacidade de ingredientes em provocar o aumento do número de queratinócitos, fibroblastos ou outros tipos celulares. Isso possibilita inferir sobre a propriedade de um produto em promover renovação celular, crescimento do fio de cabelo ou aumento da matriz extracelular (MEC) decorrente da maior quantidade de fibroblastos.

Esse teste pode ser feito por diferentes metodologias. Uma delas é a simples análise da incorporação dos corantes vermelho neutro e MTT por leitura espectrofotométrica. Nessa avaliação, quanto maior o metabolismo lisossomal ou mitocondrial, maior será a incorporação dos corantes. Assim, compara-se a taxa de proliferação das células não tratadas às diferentes concentrações do ativo testado. A análise por técnica de citometria de fluxo também pode ser usada para esta finalidade e torna possível uma avaliação mais quantitativa e reprodutível. Para isso, as células são tratadas com diferentes concentrações do ativo e, ao final de 48 ou 72 h de cultura, são

incubadas com o corante iodeto de propídio (um intercalante de DNA) e analisadas no citômetro de fluxo. Esta análise possibilita, inclusive, a avaliação do ciclo celular (G1, M, G2, S) em que as células se encontram após o tratamento.

Em pele equivalente e na papila do folículo piloso, as células mais proliferativas localizam-se na camada basal da epiderme. Para a análise da proliferação dos queratinócitos da epiderme reconstituída e da papila, pode-se utilizar o Ki67, BrdU ou o PCNA como marcadores celulares.

■ Avaliação da matriz extracelular da derme

Colágeno

Estes modelos são utilizados pelas indústrias de cosméticos em produtos antienvhecimento. A principal célula estudada para tal finalidade é o fibroblasto da derme humana, sendo de fácil obtenção e manutenção em laboratório. Produtos para aumento da produção de colágeno têm seus benefícios comprovados por diversas metodologias. Uma delas é a avaliação da expressão dos genes responsáveis pela síntese do colágeno. Para tanto, os fibroblastos são tratados com diferentes concentrações do ingrediente e comparados com o tratamento de TGF-β. É importante lembrar que o aumento da expressão do gene não quer dizer, necessariamente, elevação da quantidade da proteína final de colágeno, pois depende de etapas intracelulares e extracelulares para sua formação. Assim, após a ati-

vação dos genes, o mRNA chega ao retículo endoplasmático rugoso para formação das pró-cadeias-alfa, constituídas, em especial, pelos aminoácidos hidroxiprolina, prolina e glicina, que formam, posteriormente, o pró-colágeno (a vitamina C é essencial na hidroxilação da prolina para formar hidroxiprolina). O pró-colágeno é secretado para o meio extracelular a partir de vesículas citoplasmáticas e, após ligações covalentes, convertido na proteína de colágeno. Desse modo, a análise da expressão dos genes é apenas uma das etapas da síntese desta proteína.

O colágeno secretado pela célula pode ser coletado no sobrenadante celular e medido por *kits* de Elisa, que garantem uma avaliação com boa repetibilidade e precisão. Outra possibilidade é utilizar a coloração da proteína com Sirius Red, mesmo corante utilizado em lâminas histopatológicas. Dentre as proteínas da matriz extracelular secretadas pelos fibroblastos, considera-se o colágeno a de maior afinidade e especificidade com o corante. Realiza-se a análise por espectrofotometria, sendo o potencial pró-colagênico do ingrediente identificado pelo aumento da densidade ótica (absorbância) do corante.

Outra técnica frequentemente utilizada em estudos com células é a marcação de proteínas por imunofluorescência. Esta técnica possibilita a visualização de antígenos nos tecidos ou em suspensões celulares usando corantes fluorescentes, os quais absorvem luz e a emitem em um determinado comprimento de onda. Quando o corante está ligado ou conjugado a um anticorpo, os locais de reação entre o antígeno e o anticorpo agrupado podem facilmente ser visualizados. Os fluorocromos mais utilizados em técnicas de imunofluorescência são a fluoresceína isocianetada (FITC) e a rodamina. A combinação de sensibilidade, especificidade e simplicidade torna este método muito útil. Com esta técnica, é possível identificar e quantificar a presença de diversos marcadores celulares em diferentes camadas da pele, inclusive o colágeno.

Vale lembrar que, para todo estudo *in vitro*, convém testar substâncias-referência, ou seja, aquelas conhecidamente capazes de estimular ou suprimir o efeito desejado. Assim, para a avaliação do colágeno, a substância-referência habitualmente utilizada é o TGF- β .

Fibras elásticas

As fibras elásticas são formadas por agregações organizadas de proteínas chamadas elastinas e de proteínas menores, denominadas fibrilas. A tropoelastina, proteína precursora da elastina, é secretada no período compreendido principalmente entre a fase de gestação até o fim da infância. Por esta razão, culturas de fibroblastos humanos da derme não são células que oferecem um bom modelo para esta proteína. Como alternativa à detecção de componentes de sistema elástico em culturas de fibroblastos humanos da derme, utiliza-se o modelo com células da linhagem RFL-6 (*rat fetal lung fibroblast*), adquirida em bancos de células como o ATCC (American Type Culture Collection). Estas células sintetizam a tropoelastina e depositam a elastina *in vitro* em maior quantidade e mais rapidamente que os fibroblastos humanos da derme mantidos em cultura primária. A técnica mais usada para quantificação destas proteínas *in vitro* é a marcação por imunofluorescência. Utiliza-se, em geral, o minoxidil (como referência positiva) e a angiotensina (como controle negativo) para o teste.

Análise das MMP

As MMP são enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular e pela clivagem de proteínas (colágeno,

elastina, laminina, fibronectina e proteoglicanos). Constituem uma família de enzimas composta por, pelo menos, 25 MMP, sendo as gelatinases (MMP-2 e 9), as collagenases (MMP-1) e as estromelisinases (MMP-3) envolvidas na degradação da derme humana. Seu funcionamento é rigorosamente dependente do balanço entre as proteinases e seus inibidores (TIMP). Neste sentido, destacam-se quatro proteínas inibidoras teciduais de metaloproteinases (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 e TIMP-4). Os TIMP são expressos por uma grande variedade de tipos celulares e estão presentes em muitos tecidos corporais. Pode-se dizer que a expressão desregulada de MMP contribui de forma significativa para o envelhecimento da pele, promovendo a degradação de componentes de matriz extracelular, que têm essencial importância na manutenção da integridade dérmica. O sinal clínico desse processo evidencia-se por meio da formação de rugas de expressão, que se acumulam conforme o tempo de vida dos indivíduos. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos que tornem possível a avaliação da regulação destas enzimas e de seus inibidores é interessante para a descoberta de novos ativos com propriedades protetoras da derme.

A avaliação das enzimas MMP pode ser realizada por meio da quantificação da atividade bioquímica, incubando-as com tampão e substrato. A mensuração é feita pela formação de substância colorida avaliada por espectrofotometria. Como são proteínas, sua avaliação também pode ser realizada por estudos de expressão gênica. A indução da expressão dos genes de MMP e TIMP pode ser por meio da irradiação dos fibroblastos com raios UVB, sendo o RNA coletado 24 h após irradiação. Neste caso, a substância-referência para o estudo é a hidrocortisona (inibidor da atividade e síntese de MMP).

■ Senescência celular

Conforme exposto anteriormente, considera-se o surgimento de ROS um dos principais fatores desencadeantes de processos celulares relacionados com o envelhecimento. Apesar de as células terem sistemas de reparo para correção de mutações espontâneas ou ocasionadas no DNA ao longo dos anos, os danos oxidativos diminuem a capacidade de reparo do DNA e a célula pode seguir três caminhos: tornar-se cancerígena, entrar em processo de apoptose (morte celular programada) ou entrar em estado de senescência celular, no qual perde ou reduz drasticamente a capacidade de se proliferar. Verificam-se alguns parâmetros de senescência tanto *in vivo* quanto *in vitro* nos fibroblastos humanos da derme, como, por exemplo, a parada do ciclo celular na fase G1, a redução na proporção núcleo/citoplasma, o aumento nos níveis de transcrição de p53 (proteína de supressão de tumores), a diminuição dos telômeros, a diminuição da secreção de citocinas inflamatórias e o aumento acentuado na expressão da enzima betagalactosidade, conhecida como betagal.

Sabe-se, da literatura, que os principais agentes desencadeadores do processo de senescência *in vitro* são o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e a luz UV (A e B). A marcação da célula com betagal é um modelo bem descrito e de boa aceitação, usada com o intuito de avaliar a senescência celular. Conhecido como *Senescence-associated betagal*, o método baseia-se na medida da atividade da enzima betagal (encontrada nos lisossomos) por meio da formação de um composto que produz coloração azul em células senescentes. Estas células apresentam maior número de lisossomas por massa lisossomal, fazendo com que tenham maior atividade da enzima betagal. Assim, realiza-se a avaliação pela proporção

da quantificação das células senescentes (coradas de azul) e não senescentes (não coradas de azul).

■ Despigmentação cutânea

Define-se a cor da pele humana normal pela quantidade e pela distribuição de melanina produzida pelos melanócitos na epiderme. Na pele, são sintetizados dois tipos de melanina: eumelanina, pigmentos insolúveis de coloração marrom; e as feomelanina, pigmentos solúveis de coloração amarelada. A melanina é um biopolímero multifuncional, formado a partir do aminoácido essencial L-tirosina. Em presença de oxigênio molecular, a enzima tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir daí, a presença ou a ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina. A produção da melanina ocorre em organelas especializadas conhecidas como melanossomas, que, durante sua maturação, migram pelos dendritos dos melanócitos e são transferidas aos queratinócitos, nos quais se aglutinam junto ao núcleo. Sua síntese se faz por estímulos dos raios UV ou por ação dos hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) e estimulador de melanócitos (α -MSH), que se ligam aos receptores de melanocortina (MC1R) ativando a tirosinase e a síntese de melanina *in vivo* e em cultura de melanócitos.

Na área cosmética, os produtos funcionais buscam reduzir as manchas na pele, conhecidas como melasma (dermatose comum, resultante da hiperatividade dos melanócitos, com consequente hiperpigmentação melânica, cuja fisiopatogenia não é totalmente esclarecida). Além dos fatores hormonais e dos raios UV, acredita-se que o aparecimento de manchas na pele seja reflexo de um processo denominado hiperpigmentação pós-inflamatória, associado também às manchas na pele decorrentes da depilação.

Sendo a tirosinase a enzima limitante para a melanogênese, o aumento ou a diminuição tanto de sua expressão quanto de sua atividade podem levar a alteração na síntese de melanina, tornando-a um dos principais alvos de estudos na investigação de produtos cosméticos para manchas. A seguir, são discutidos os principais métodos utilizados para este fim.

Atividade da tirosinase por método bioquímico

O teste baseia-se na reação bioquímica de formação da melanina a partir da conversão do substrato L-DOPA (L-3, 4-di-hidroxifenilalanina). Na presença da enzima tirosinase, a L-DOPA é convertida a uma forma cromófora precursora da melanina, que apresenta cor acastanhada, cuja avaliação pode ser feita por espectrofotometria. Neste teste, obtém-se uma curva na qual uma mesma concentração do substrato DOPA converte-se por diferentes unidades de concentrações

da enzima tirosinase. Para o ensaio de eficácia do ativo, a mesma curva é construída, porém na presença não apenas do substrato, mas também do princípio ativo (diversas concentrações). Assim, compara-se a taxa de conversão de L-DOPA pela tirosinase na presença e na ausência dos ativos. Quando o ativo revela potencial de inibição da enzima tirosinase, a conversão de L-DOPA é menor, e, por consequência, os valores de absorbância são inferiores em relação à curva padrão. Este ensaio restringe-se a substâncias hidrofílicas

Produção da melanina em monocultura celular

A metodologia baseia-se na quantificação de melanina gerada por células tumorais de camundongo da linhagem B16, uma vez que são mais eficientes na produção de melanina que as células humanas. As células são cultivadas por meio de cultura e ativadas com o MHS por um período de, aproximadamente, 72 h, para a produção de melanina, na presença ou na ausência da substância a ser testada. Ao final da incubação, as células são lisadas para a extração e quantificação da melanina por espectrofotometria.

Despigmentação em modelo 3D (epiderme equivalente)

Vários modelos de epiderme pigmentada já foram descritos, mas a primeira reconstituída data de 1986. Os melanócitos foram um dos primeiros tipos celulares introduzidos em peles reconstituídas. Curiosamente, os melanócitos mantidos em monocamada perdem sua característica morfológica de inúmeros dendritos, tornando-se células bipolares, e apresentam uma menor taxa de proliferação, necessitando de agentes mitóticos. Entretanto, na presença de queratinócitos, eles mantêm sua característica morfológica e dispersam seus dendritos pelos queratinócitos, além de manter sua proliferação sem precisar de agentes mitóticos. Além disso, estas células preservam a função de proliferar, sintetizar e secretar, mesmo em resposta aos raios UV, sendo por estas razões de grande interesse para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na melanogênese e pigmentação; para estudos de fotoprotetores; ou para o estudo de substâncias clareadoras de manchas.

O princípio do estudo é avaliar a capacidade de um produto em evitar a pigmentação, nos casos de filtro solares, ou despigmentar à pele reconstituída, no caso de produtos clareadores. Cultivam-se os queratinócitos tridimensionalmente em interface ar-líquido na presença de melanócitos, para a confecção de peles fotótipos II, IV e VI em modelos tridimensionais semelhantes aos fotótipos de pele humana (Figura 22.4).

Para avaliar a pigmentação cutânea, as peles são irradiadas com UVA/UVB e, posteriormente, extrai-se a melanina do tecido com solvente específico, quantificando-se por espectrofotometria. Para os estudos de despigmentação, a pele equivalente é tratada com o ativo por 6 dias consecutivos, tendo, em

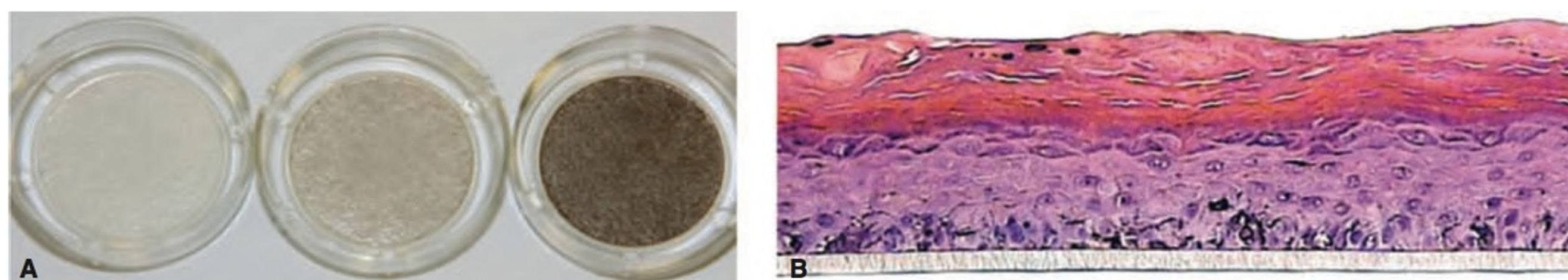


Figura 22.4 A. Epidermes reconstituídas com melanócitos apresentando características de fotótipos II, IV e VI. A diferença de grau de coloração da epiderme corresponde, macroscopicamente, aos três fotótipos da pele humana. Melanina corada em marrom-escuro. B. Corte histológico de epiderme reconstituída com melanócitos, corada com hematoxilina-eosina mostra os melanócitos depositados na camada basal do tecido. Cortesia: Laboratório SkinEthic, França.

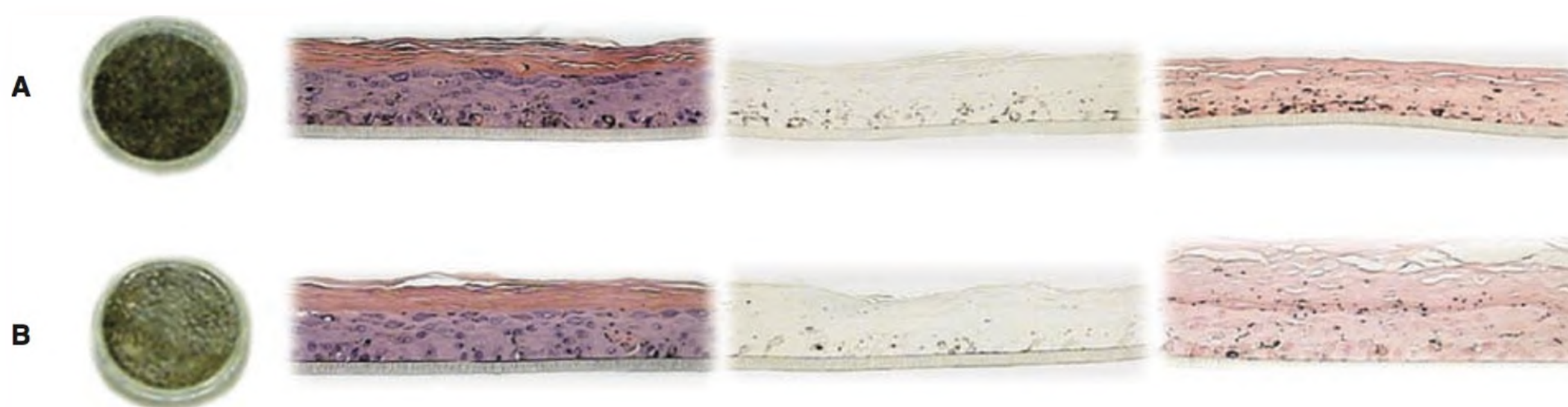


Figura 22.5 Teste de despigmentação em pele equivalente. Aplicação repetida de creme para cuidados da pele diminuindo a pigmentação (B) com relação ao grupo não tratado (A). Coloração por Fontana Masson. Observa-se correlação entre a redução da pigmentação e a redução da melanina no interior dos melanócitos. Cortesia: Laboratório SkinEthic, França.

seguida, a quantidade de melanina analisada. Parte das peles reconstituídas pode ser avaliada por histologia, conforme mostra a Figura 22.5.

■ Pele e sistema nervoso

O sistema nervoso central e a pele em conjunto com os sistemas imune e endócrino formam um intrincado circuito conhecido como sistema “neuroimunoendócrino-cutâneo”, responsável pela rápida adaptação do organismo frente a condições ambientais externas adversas. As células dos terminais nervosos da pele modulam fenômenos cutâneos por meio de sinalização local feita a partir da liberação dos neuropeptídios, uma numerosa família de neurotransmissores presentes em todo o sistema nervoso e secretados também pelas fibras nervosas cutâneas.

Entre as complexas relações do sistema imune e o sistema nervoso, a pele sensível é de grande interesse cosmético e, ainda, um assunto controverso. Trata-se de uma condição subjetiva de hiper-reatividade cutânea a fatores ambientais ou outros estímulos. Cerca de 40 a 60% das pessoas na Europa acreditam ter pele sensível, com relato de reações adversas ao uso de cosméticos, sabonetes e filtros solares, além de problemas relacionados com a exposição a frio, calor do sol, poluição ambiental, depilação e estresse, entre outros fatores. As reações manifestadas são, principalmente, coceira, dor e eritema.

Na pele sensível, observam-se três diferentes tipos de parâmetros fisiológicos, sendo um deles ligado à menor função de barreira da epiderme com maior descamação; um segundo definido por parâmetros inflamatórios, sem prejuízo de barreira; e um terceiro relacionado com os aspectos neurosensitivos sem alteração de barreira ou inflamação. Acredita-se que este fenômeno esteja associado à resposta exacerbada dos terminais nervosos frente aos estímulos externos, sendo, em geral, associado à ação em receptores TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid subfamily member 1*), responsáveis pela ativação e pela síntese do neuropeptídio substância P, do peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e do polipeptídio intestinal vasoativo (VIP). Estudos *in vitro* com queratinócitos humanos demonstraram que estes neuropeptídios são capazes de provocar o aumento da expressão gênica e a produção das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-8 e TNF- α), o que explicaria, em parte, os sintomas clínicos da pele sensível. Embora muitas pesquisas sobre a função dos neuropeptídios na comunicação intercelular da pele tenham sido feitas, seu papel ainda não é claro. Apesar disso, utilizam-se estudos em neurônios e queratinócitos para investigação destes marcadores no desenvolvimento de produtos mais específicos para pessoas com pele sensível.

Avaliação da liberação de neuropeptídios

Para a avaliação da liberação de CGRP e SP *in vitro*, são usadas linhagens de neurônios sensoriais (neuroblastomas de camundongos ou linhagem ND7/23) mantidos com ou sem cocultura de queratinócitos. A análise pode ser feita pela avaliação da expressão gênica, pela quantificação dos neuropeptídios por imunofluorescência, ou, ainda, pela lise das células e da dosagem das substâncias por ELISA. Entretanto, a quantidade liberada é extremamente baixa, o que talvez dificulte o ensaio. Os neurônios são mantidos em cultura celular e incubados com capsaicina, agonista (ativa a liberação de CGRP e substância P) de receptores de neurônios sensoriais. Neste estudo, busca-se por ingredientes capazes de reduzir a liberação destes neuropeptídios.

■ Crescimento do fio de cabelo

Um interessante campo de pesquisa tem sido o estudo da fisiologia do folículo piloso, considerado atualmente como um miniórgão, pela capacidade de regular suas próprias fases de crescimento. O cabelo apresenta alta taxa de regeneração. Durante a vida, os folículos pilosos entram em ciclos de crescimento (fase anagênica), regressão (fase catagênica), repouso (fase telogênica) e recrescimento por várias vezes.

Determina-se o comprimento do cabelo pelo tempo em que o folículo piloso permanece na fase anagênica. A habilidade dos folículos pilosos de regenerar depende da existência de uma população de células-tronco epiteliais que se formam no final da embriogênese, na região permanente do folículo piloso chamada de saliência ou *bulge*. Os mecanismos celulares de ativação das células-tronco presentes no *bulge* para regeneração do folículo piloso ainda são desconhecidos. O que se sabe é que a cascata de sinalização desses eventos contempla fatores de crescimento como BMP, fator de crescimento de fibroblasto (FGF), Wnt, Sonic Hedgehog (Shh) e fator de necrose tumoral (TNF), mas não é certo como ocorre o funcionamento destes fatores. Para a avaliação do crescimento do fio de cabelo, as indústrias têm utilizado modelos *in vitro* de cultura do folículo íntegro e avaliando parâmetros como o crescimento do fio do cabelo, a apoptose do folículo piloso, a marcação da proliferação celular utilizando marcadores BrdU, ou a marcação de queratinócitos diferenciados (queratina 14), a fim de identificar se o ingrediente é capaz de ativar os queratinócitos responsáveis pela origem do fio de cabelo (Figura 22.6).

Também é possível investigar a quantidade de melanina no fio de cabelo, por meio de corte histológico e análise. Esta

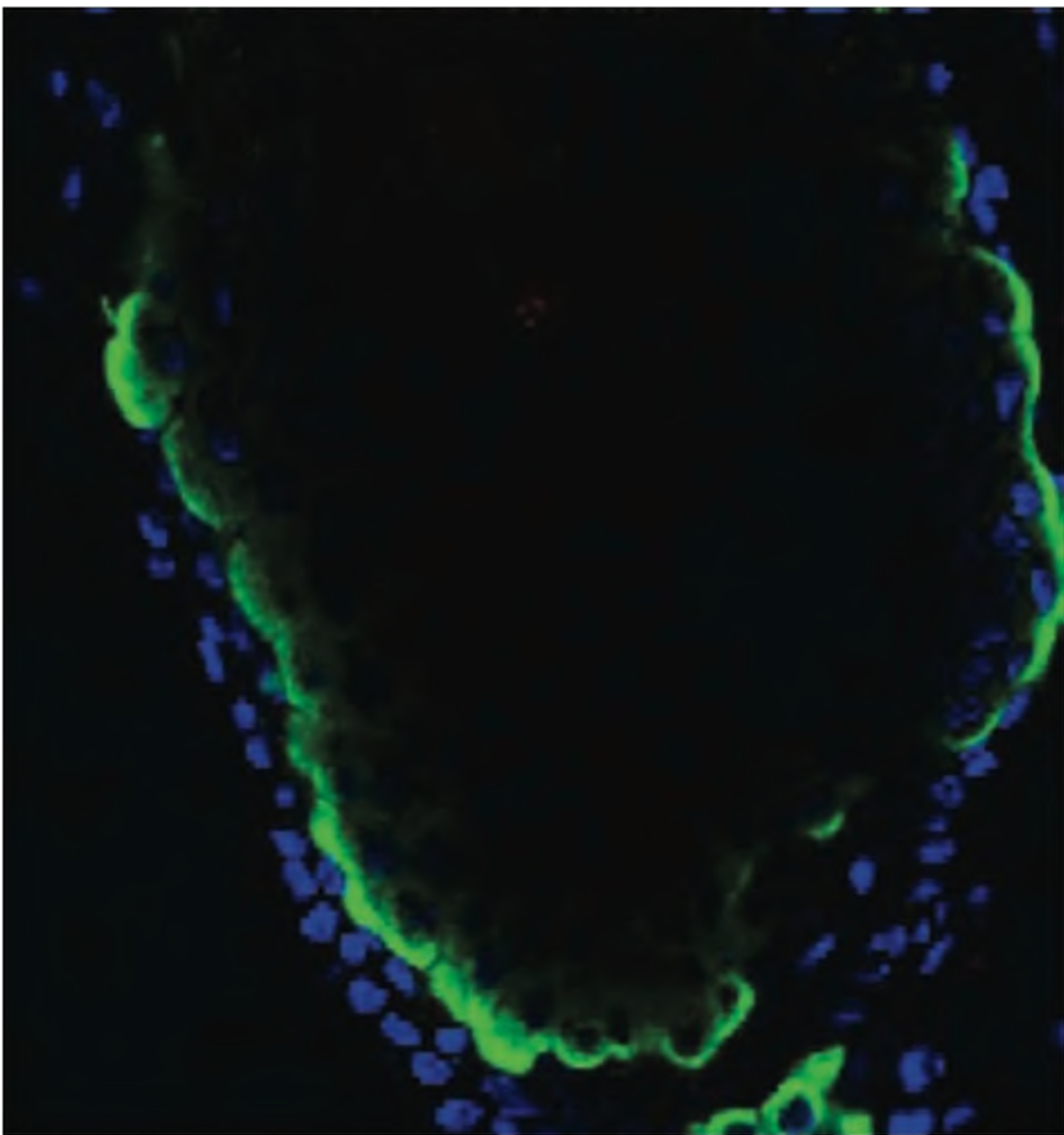


Figura 22.6 Microscopia confocal marcada com imunofluorescência de células da papila do folículo piloso humano. Em azul, núcleo das células marcadas com DAPI; em verde, células marcadas para citoqueratina 14 (K14). Cortesia de Dra. Andréa Gonçalves Trentin. Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Brasil.

metodologia é simples, porém exige a análise de muitos folículos pilosos, devido à grande variabilidade do teste.

Muitas metodologias *in vitro* são também utilizadas para a comprovação de outros tipos de benefícios, como para os efeitos de certos ingredientes no processo de acne, celulite e outros. A Tabela 22.2 apresenta diferentes métodos e *end-points* que podem ser investigados para a comprovação de eficácia de ingredientes ou produtos cosméticos.

► **Conclusão**

Não existem limitações para o desenvolvimento de metodologias *in vitro*, a fim de comprovar a eficácia de ingredientes. Porém, novos métodos são, em parte, dependentes da descoberta de novas teorias ou novos mecanismos fisiopatológicos dos processos de interesse cosméticos. Os avanços obtidos nestas técnicas devem muito à proibição da utilização de cobaias em testes de desenvolvimento de produtos cosméticos. Isto provocou mudanças na abordagem de estudo feita por empresas cosméticas e abriu espaço para novas possibilidades de investigação, mais criativas e complexas. Os próximos passos neste campo de pesquisa prometem peles reconstituídas ainda mais completas, com a presença de terminações nervosas e vasos sanguíneos.

Tabela 22.2 Estudos <i>in vitro</i> classificados por necessidade cosmética de estudo.		
Aplicação	Método	End-point
Envelhecimento cutâneo	Síntese ou degradação	Produção de matriz extracelular por fibroblastos (quantificação de MMP, TIMP, colágeno, fibronectina, tropoelastina, pró-colágeno, GAG, integrinas), glicação da matriz extracelular
	Senescência celular induzida por H ₂ O ₂ , UV ou replicação celular	Atividade da enzima betagalactosidase, medida da telomerase
	Proliferação e migração	Velocidade de proliferação celular em fibroblastos por BrdU, incorporação de brometo de etídio, MTT
	Expressão gênica	Expressão global dos genes envolvidos no envelhecimento
	Atividade radicalar	Produção celular de radicais livres de oxigênio
	Apoptose	Avaliação da caspase 3/7
	Intercomunicação celular	Produção de citocinas por queratinócitos e fibroblastos, moduladoras da comunicação intercelular (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18)
	Viabilidade e metabolismo celular	Ativação da fosforilação de AMPK, quantificação de ATP, atividade da creatina quinase, malato desidrogenase, expressão de sirtuína, metabolismo mitocondrial, consumo de glicose, proliferação
Fisiologia dos queratinócitos e fibroblastos	Diferenciação	Quantificação lipídica total de neossíntese, ceramida, ceramidase, filagrina, TGK, transglutaminase
	Matriz epidermal e hidratação	Síntese de GAG, ácido hialurônico, inibição da hialuronidase
	Coesão, junção derme-epiderme, adesão	Expressão de proteínas de junção derme-epiderme, laminina 5, colágeno IV e VII, proteínas de adesão celular, caderinas, claudinas, ocludinas
Pigmentação	Melanogênese, transferência de melanina	Inibição da tirosinase, síntese ou estimulação da melanina, expressão gênica de TRP-1, TRP-2, TYR, MITF, MC1R
Acne	Transdução de sinal, metabolismo celular e metabolismo androgênico	Mobilização de cálcio, atividade mitocondrial, atividade da 5- α -redutase, quantificação de β -defensina, expressão gênica de <i>Toll-like receptor 2</i>
Pele e sistema nervoso	Neuromediadores	Liberação de histamina, CGRP, substância P, expressão de receptores opioides
<i>Botox-like</i>	Contração muscular	Frequência de contração de células estriadas esqueléticas
Cabelo	Crescimento	Medida de tamanho do folículo, atividade androgênica (5- α -redutase), expressão de fibronectina, queratina K14
	Degeneração	Avaliação de caspases da apoptose
	Pigmentação	Marcação de melanina no folículo piloso
Regulação de lipídios	Metabolismo celular e diferenciação	Avaliação da atividade de lipólise ou lipogênese
	Diferenciação celular	Conversão de pré-adipócito em adipócito

► Bibliografia

- Auxenfans C, Fradette J, Lequeux C *et al.* Evolution of three dimensional skin equivalent models reconstructed *in vitro* by tissue engineering. *Eur J Dermatol* 2009; 19(2): 107-13.
- Bell E, Ehrlich HP, Sher S *et al.* Development and use of a living skin equivalent. *Plast Reconstr Surg*. 1981; 67: 386-92.
- Bell E, Sher S, Hull B *et al.* The reconstitution of living skin. *J Invest Dermatol*. 1983; 81(1 Suppl): 2s-10s.
- Bernard FX, Pedretti N, Rosdy M *et al.* Comparison of gene expression profiles in human keratinocyte monolayer cultures, reconstituted epidermis and normal human skin; transcriptional effects of retinoid treatments in reconstituted human epidermis. *Experimental Dermatology*. 2002; 11: 59-74.
- Berthod F, Hayek D, Damour O *et al.* Collagen synthesis by fibroblasts cultured within a collagen sponge. *Biomaterials*. 1993; 14:749-54.
- Boulais N, Pereira U, Lebonvallet N *et al.* Merkel cells as putative regulatory cells in skin disorders: an *in vitro* study. *PLoS One*. 2009 Aug 11;4(8):e6528.
- Braye F, Dumortier R, Bertin-Maghit M *et al.* Cultured epidermis for the treatment of severe burns. A 2-year study (18 patients). *Ann Chir Plast Esthet*. 2001; 46: 599-606.
- Brenneisen P, Sies H & Scharffetter-Kochanek K. Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann N Y Acad Sci*. 2002, 973: 31-43.
- Clark RAF, Ghosh K, Tonnesen MG. Tissue engineering for cutaneous wounds. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007; 127: 1018-29.
- Cristofalo VJ, Pignolo RJ. Molecular markers of senescence in fibroblast-like cultures. *Experimental Gerontology*, 1996; 31: 111-23.
- Davis T, Kipling D. Assessing the role of stress signaling via p38 MAP kinase in the premature senescence of Ataxia Telangiectasia and Werner syndrome fibroblasts. *Biogerontology*, 2008.
- Dimri GP, Lee X, Basile G *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci. EUA*. 1995, 92:9363-7.
- Ehrmann RL, Gey GO. The growth of cells on a transparent gel of reconstituted rat-tail collagen. *J Natl Cancer Inst* 1956; 16: 1375-403.
- Elsdale T, Bard J. Collagen substrata for studies on cell behavior. *J Cell Biol* 1972; 54: 626-37.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 1961; v. 25, n. 26, p. 585-621.
- Hayashi *et al.* Minoxidil stimulates elastin expression in aortic smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys*. 1994; 315:137-41.
- Lebonvallet N, Jeanmaire C, Danoux L *et al.* The evolution and use of skin explants: potential and limitations for dermatological research. *Eur J Dermatol*. 2010 Nov-Dec; 20(6):671-84.
- Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *British Journal of Dermatology* 2007; 157:874-7.
- Martins-Green M, Li Q-J, Yao M. A new generation organ culture arising from cross-talk between multiple primary human cell types. *FASEB Journal*. 2005, 19: 222-4.
- Michel M, L'Heureux N, Pouliot R *et al.* Characterization of a new tissue-engineered human skin equivalent with hair. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 1999; 35: 318-26.
- Misery L, Boussetta S, Nocera T *et al.* Sensitive skin in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr; 2009; 23(4):376-81.
- Oh JH, Kim A, Park JM *et al.* Ultraviolet B-induced matrix metalloproteinase-1 and 3 secretions are mediated via PTEN/Akt pathway in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol*. 2006, 209: 775-85.
- Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N *et al.* Development of an *in vitro* coculture of primary sensitive pig neurons and keratinocytes for the study of cutaneous neurogenic inflammation. *Experimental Dermatology*. 2010; 19: 931-5.
- Pizzo AM, Kokini K, Vaughn LC *et al.* Extracellular matrix (ECM) microstructural composition regulates local cell-ECM biomechanics and fundamental fibroblast behavior: a multidimensional perspective. *Journal of Applied Physiology*. 2005, 98: 1909-21.
- Prunieras M, Regnier M, Woodley D. Methods for cultivation of keratinocytes with an air-liquid interface. *J Invest Dermatol*. 1983; 81 (1 Suppl): 28s-33s.
- Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; 6: 331-43.
- Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003, 55: 1595-1611.
- Sadagurski M, Yakar S, Weingarten G *et al.* Insulina-like growth factor 1 receptor signaling regulates skin development and inhibits skin keratinocyte differentiation. *Molecular and Cellular Biology*. 2006; 26: 2675-87.
- Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J *et al.* Photoaging of skin from phenotype to mechanisms. *Experimental Gerontology*. 2000; 35: 307-16.
- Ständer S, Schneider SW, Weishaupt C *et al.* Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol*. 2009 May; 18(5):417-23.
- Tokinitsu *et al.* Elastin synthesis is inhibited by angiotensin II but not by platelet-derived growth factor in arterial smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1207:68-73.
- Topol BM, Haimes HB, Dubertret L *et al.* Transfer of melanosomes in a skin equivalent model *in vitro*. *J Invest Dermatol* 1986; 87:642-7.
- Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol*. 2007; 211: 19-26.
- Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Research and Technology*. 2006; 12: 145-54.
- Zhu MJ, Kim CD, Kwon YB *et al.* Induction of connective tissue growth factor expression by sphingosylphosphorylcholine in cultured human skin fibroblasts. *Experimental Dermatology*. 2005; 14: 509-14.

23

Métodos de Avaliação in Vivo dos Benefícios Clínicos dos Cosmecêuticos

Christiane Bertin

Alex Nkengne

Virginie Nollent

- Introdução, 224
- Reparo e umidificação da barreira cutânea, 224
- Produtos antienvhecimento, 227
- Produtos para redução da camada de gordura subcutânea e lipoescultura, 232
- Filtros solares, 234
- Tratamento da acne, 237
- Conclusão, 238
- Bibliografia, 240

► Introdução

A avaliação clínica, realizada por um observador antes e depois de fotografias obtidas da região de interesse, é importante na determinação da eficácia dos cosmecêuticos. Todavia, essas abordagens estão sujeitas a variações subjetivas e/ou erros de padronização; portanto, não são suficientes para a avaliação global de um produto. Existem métodos não invasivos e passíveis de quantificação que complementam os parâmetros que podem ser avaliados pelos métodos convencionais de análise de eficácia. A análise de eficácia inclui hidratação cutânea, perda transepidérmica de água (consagradamente resumida a TEWL, sigla de *transepidermal water loss*), elasticidade cutânea, colorimetria, análise da topografia da superfície etc. Esses testes são realizados no contexto de estudos clínicos que avaliam as propriedades da pele antes e depois da aplicação do produto. As precauções gerais que precisam ser tomadas quando se avaliam os efeitos benéficos dos cosmecêuticos são idênticas às dos produtos farmacêuticos e devem incluir a seleção de métodos validados que determinem adequadamente o critério de avaliação em questão, a criação de condições experimentais controladas e padronizadas (tais como controle da temperatura ambiente, umidade etc.), calibração frequente dos instrumentos utilizados e, se possível, confirmação dos resultados dos testes por múltiplos métodos.

Neste capítulo, são enfocados os métodos *in vivo* utilizados na indústria para testar os benefícios clínicos dos cosmecêuticos no que se refere à função e à estrutura da pele, bem como são relatadas as vantagens e as limitações dos métodos.

► Reparo e umidificação da barreira cutânea

A pele saudável forma uma barreira vital que protege nosso corpo de agentes ambientais deletérios (p. ex., radiação UV, alterações da temperatura, micróbios), participa na regulação

da temperatura corporal, homeostase hidreletrolítica, evita a desidratação dos tecidos, possibilita a percepção sensorial e fornece um ambiente para processos bioquímicos essenciais (p. ex., síntese de vitamina D). Quando essa barreira é comprometida por lesões como cortes, queimaduras, doenças cutâneas, irritação por substâncias irritativas químicas/mecânicas, a consequência é inflamação, invasão microbiana, perda excessiva de umidade e perda do controle da temperatura corporal.

A hidratação é o parâmetro mais intensivamente avaliado em estudos clínicos. Existem, para fins de avaliação objetiva da função de barreira da pele e da hidratação da pele, vários métodos não invasivos *in vivo* (Figura 23.1). Todos os métodos rotineiros usados para avaliar a hidratação da pele descritos neste capítulo estão resumidos na Tabela 23.1.

■ Avaliação clínica

Os diferentes sinais relacionados com a hidratação da pele, como ressecamento, aspereza, descamação, rubor e prurido, podem ser avaliados clinicamente por meio de diferentes tipos de escalas. Com frequência são utilizadas escalas numéricas com escores estabelecidos em 0 a 10 ou 0 a 4. Também é usada a escala de analogia visual, que consiste em uma linha com 10 cm de comprimento na qual a impressão subjetiva de ressecamento é registrada como 0 cm, que corresponde a “nenhum” ressecamento, e 10 cm, ressecamento “grave”. A magnitude da descamação da pele também pode ser analisada com o auxílio de imagens obtidas da área cutânea de interesse por meio de videomicroscopia (Figura 23.1). As imagens são avaliadas de acordo com o descolamento dos corneócitos, a partir de uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave).

■ Propriedades elétricas da pele

A condutividade do estrato córneo está relacionada com seu teor de água. A impedância da pele (o inverso da condutância) é a resistência ao fluxo elétrico da corrente alternada através da pele. Está relacionada com a capacitância da

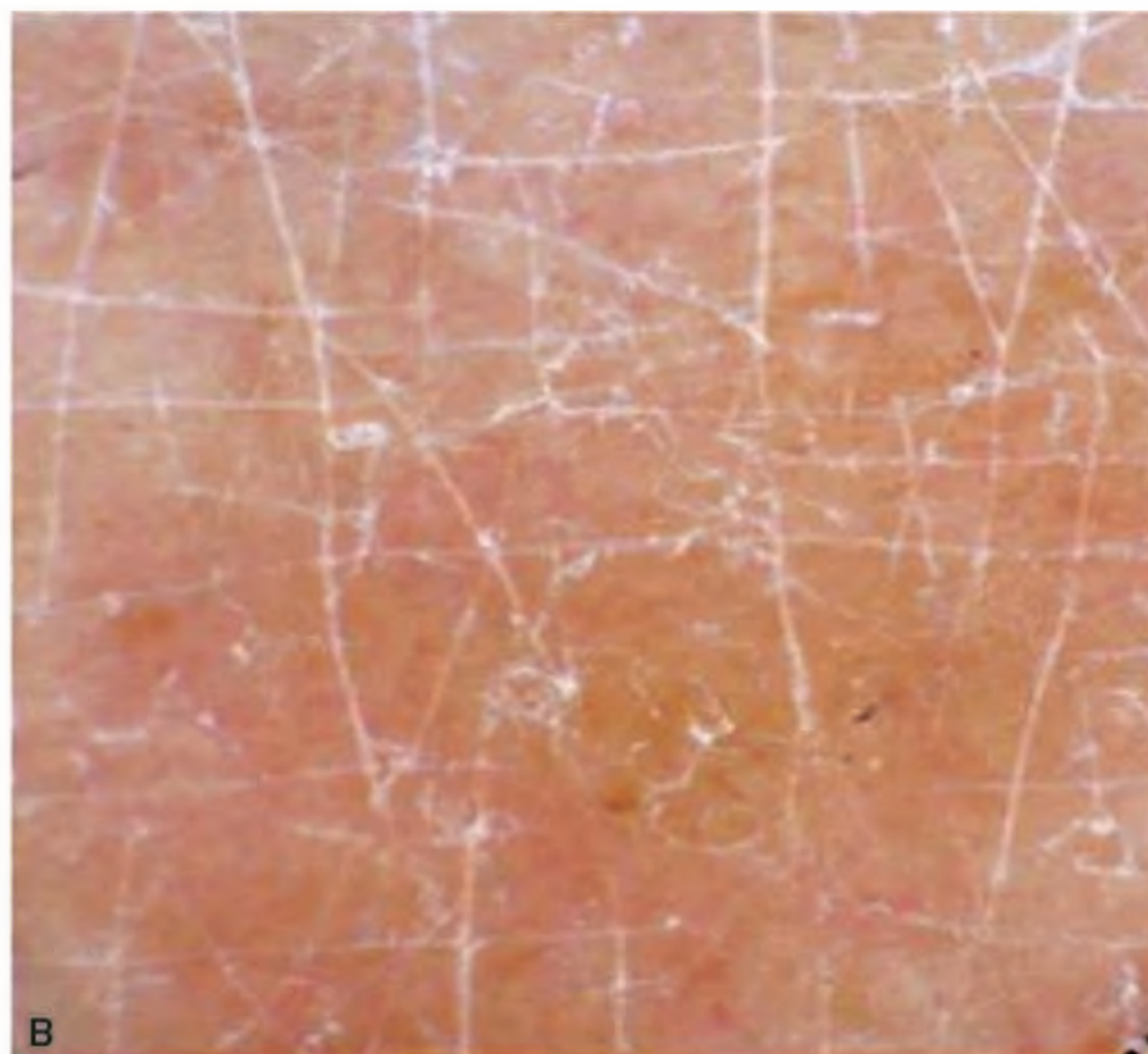


Figura 23.1 Exemplos de imagens de pele hidratada (A) e ressecada (B) à microscopia. As escamas podem ser avaliadas na pele ressecada.

Tabela 23.1 Métodos rotineiros para avaliar o efeito hidratante cutâneo dos cosmecêuticos: vantagens, limitações e precauções.			
Método (parâmetro de avaliação)	Vantagens	Limitações	Precauções
Avaliação clínica	Avaliação multifatorial da hidratação, não enfoca um parâmetro único	Natureza subjetiva das avaliações	Devem ser empregadas escalas validadas
Métodos elétricos (condutância, capacitância)	Portáteis, baratos, de uso simples, rápidos, de fácil interpretação	Sensibilidade diminuída em condições de hidratação muito alta/muito baixa, dependendo do aparelho Influenciados por outras substâncias, além da água, tais como íons, sais etc. Influenciados por condições ambientais (temperatura, umidade)	Evita interferência de elementos que influenciam as medidas (cosmecêuticos oleosos, suor, pelos) Controla a temperatura e a umidade do ambiente onde é feita a medida Aclimação do indivíduo testado
Transferência térmica transitória (condutividade térmica cutânea)	Possibilita medidas em níveis diferentes da epiderme Barata, de fácil realização, não é influenciada por eletrólitos e substâncias gordurosas	Influenciada por condições ambientais (temperatura, umidade) Pressão de contato	Controlar a temperatura e a umidade do ambiente onde é feita a medida O indivíduo testado precisa se manter tranquilo
TEWL (função de barreira da pele)	Barato Método de câmara aberta (possibilita medidas contínuas da evaporação)	A sonda é muito sensível à manipulação Influenciada pelo meio ambiente e por fatores intrínsecos do indivíduo testado Variabilidade elevada em determinadas áreas do corpo	Controla temperatura e a umidade do ambiente onde é feita a medida (20 a 22°C, 40% de umidade relativa), convecção do ar Aclimação do indivíduo testado Manter a sonda perpendicular à superfície da pele, exercendo pressão discreta e constante
Teste de sorção-dessorção (propriedades de controle da água)	Rápido, barato	Influenciado por variações na aplicação/retirada da água	É preciso usar um método padronizado de aplicação da água e de secagem do local
Aplicação de disco adesivo (descamação)	Barato, simples A videoanálise possibilita a determinação reprodutível da magnitude e do padrão de descamação	A reprodutibilidade é influenciada pela aplicação de pressão Ausência de contraste com a pele escura Contaminação com poeira	Aplicação de pressão consistente Limpeza da pele para reduzir oleosidade Pressão controlada

pele e é equivalente à resistência elétrica à corrente contínua. Diferentes dispositivos já foram elaborados para medir a condutância da pele ou a capacitância como indicadores indiretos da hidratação da pele. Esses dispositivos apresentam sondas de tamanhos diferentes que entram em contato com a pele e utilizam frequências diferentes.

A capacitância é medida pelo Corneometer®. Medidas repetitivas ou contínuas podem ser feitas em toda a profundidade do estrato córneo, assim como nas camadas mais profundas, inclusive partes da epiderme viável. Os valores da hidratação são expressos como unidades arbitrárias de capacitância. As limitações desse instrumento são a sensibilidade diminuída em níveis de hidratação muito elevados. A repetibilidade e a reprodutibilidade são boas, como é indicado pelos respectivos coeficientes de variação.

O dispositivo Nova Dermal Phase Meter® (DPM®) avalia a capacitância (expressada em unidades DPM) nas partes superficiais do estrato córneo. As medidas podem ser isoladas ou contínuas. Esse instrumento é menos sensível quando a pele está muito ressecada. A repetibilidade e a reprodutibilidade são boas.

O dispositivo Skicon® mede a condutância da pele (expressada em μ Siemens) no estrato córneo. Medidas contínuas não são possíveis, e a sensibilidade é bastante elevada quando a hidratação da pele é alta, mas não é boa em condições de pouca hidratação. Ao contrário do Corneometer® e do DPM®, a repetibilidade e a reprodutibilidade não são boas.

Seja qual for o instrumento utilizado, a sonda deve comprimir delicadamente a pele. Pode ser necessário raspar ou cortar os pelos na área medida. Para evitar que a sonda exerça um efeito oclusivo, medidas repetitivas devem ser realizadas com um intervalo de pelo menos 5 segundos. A área deve ser limpa, reti-

rando-se suor e secreção sebácea. A temperatura e a umidade do ambiente devem ser controladas (temperatura 20 a 22°C, umidade 40 a 60%) para aumentar a reprodutibilidade e minimizar a sudorese; os indivíduos a serem examinados devem se adaptar à temperatura ambiente durante aproximadamente 20 min. É preciso lembrar que as propriedades elétricas da pele não dependem apenas da hidratação, embora sejam influenciadas pela existência de material polar na pele e no produto testado, como íons, sais (p. ex., da atividade das glândulas sudoríparas), lipídios da pele etc.

■ Condutividade térmica da pele

A transferência térmica transitória (TTT) é um método semidireto para avaliar a hidratação da pele em níveis diferentes da epiderme por meio do Hydrscan®. A TTT é a propriedade de dois corpos em contato de trocar calor por meio de radiação térmica. O dispositivo Hydrscan® contém um estimulador que gera um pulso térmico constante, o qual se propaga através da epiderme. Um sensor térmico mede a temperatura da pele que é proporcional ao teor de água tecidual: quanto maior a hidratação, maior o sinal registrado (fornecido em mW/°C). A principal vantagem desse método é a possibilidade de avaliar a hidratação em diferentes profundidades da epiderme por meio da modificação dos pulsos térmicos. É possível, portanto, avaliar a hidratação na epiderme superficial nas camadas médias e em toda a epiderme.

■ Função de barreira da pele

A TEWL consiste na perda de água através do estrato córneo e não está relacionada com a atividade das glândulas sudo-

ríparas. A determinação da TEWL é muito utilizada como indicador da função de barreira do estrato córneo. O princípio da física baseia-se no fato de que a superfície da pele é circundada por uma camada limitante de vapor d'água, que é a zona de transição para o transporte de vapor e calor do corpo para o ar circundante. As medidas da TEWL avaliam o gradiente de pressão do vapor d'água diretamente acima da pele. A taxa de evaporação é inversamente proporcional à integridade da função de barreira. Existem vários métodos de mensuração da TEWL, e a diferenciação entre eles se baseia nas propriedades da câmara que contém os sensores para medir a evaporação. Esses métodos incluem a câmara fechada, a câmara ventilada fechada, a câmara-condensadora fechada e a câmara aberta.

O método da câmara aberta mede o gradiente de evaporação da água acima da pele usando uma sonda cilíndrica aberta e exerce efeito mínimo nas condições da superfície cutânea. Esse método possibilita medidas contínuas. A TEWL é expressada em $\text{g/m}^2/\text{h}$. Os dois aparelhos comerciais de câmara aberta mais utilizados são o Evaporimeter® e o Tewameter®; ambos apresentam boa reprodutibilidade e mostram correlação elevada em uma ampla gama de valores de TEWL. Todavia, em alguns locais da pele (palma, testa) a sudorese é elevada e devem ser evitados. O AquaFlux® é um instrumento com câmara-condensadora fechada que consiste em uma câmara fechada de um lado por um condensador que protege o interior das correntes de ar, controla a umidade do microclima, mantém um gradiente de umidade para que a água que evapora se afaste da superfície da pele e remove o vapor de água, refrigerando-o.

Na pele saudável, os valores da TEWL são baixos. A alteração do estrato córneo pela aplicação de fita adesiva, oclusão com fita adesiva ou irritação com agentes químicos resulta em valores aumentados de TEWL. Valores elevados de TEWL também são observados em determinados distúrbios cutâneos, como psoríase e dermatite atópica. A aplicação de hidratantes oclusivos aumenta a hidratação da pele e reduz a TEWL.

Agentes externos e ambientais que podem contribuir para variações nas medidas são temperatura ambiente, umidade relativa do ar, movimento do ar e luz direta. Além disso, parâ-

metros específicos do indivíduo, como sudorese, estresse, dentre outros, também podem influenciar as medidas.

■ Capacidade de controle da água

O ressecamento da pele também é reflexo das propriedades do estrato córneo de controlar a água aplicada externamente. A capacidade de controle da água pode ser avaliada pela determinação das taxas de sorção e dessorção da água. O teste consiste na aplicação de uma gota d'água na pele seguida pela secagem do local. A secagem é precedida e seguida por medidas de impedância elétrica. As medidas são repetidas a cada 30 segundos, durante 2 min. Imediatamente depois da aplicação da água, os valores da condutância ou da capacitância são mais elevados e indicam hidratação máxima (fase de sorção) e depois caem até alcançarem os valores basais. Assim, são obtidas informações sobre a capacidade de absorção da pele (aumento inicial da condutância/capacitância consequente a hidratação artificial) e sua capacidade de controle da água (indicada pela redução da condutância/capacitância com o passar do tempo). Uma desvantagem desse método é a variabilidade induzida pela aplicação da água e pelas etapas de retirada. Esse problema pode ser evitado por hidratação endógena com oclusão em vez de hidratação exógena.

■ Descamação

A quantidade de corneócitos superficiais coletados pela aplicação e retirada de discos adesivos sensíveis à pressão (D-Squame®) à pele indica a magnitude do ressecamento cutâneo. O disco adesivo é aplicado à pele com pressão constante que cria uma ligação mecânica com o estrato córneo. Por ocasião da retirada do disco adesivo, uma parte dos corneócitos superficiais adere ao adesivo e é removida da superfície da pele. Em seguida, o disco adesivo é colocado sobre um fundo preto para contraste máximo. As escamas coletadas podem ser avaliadas quantitativamente por exame visual e qualitativamente por análise de imagens de vídeo (Figura 23.2). A espessura das escamas e a área ocupada por corneócitos são computadas

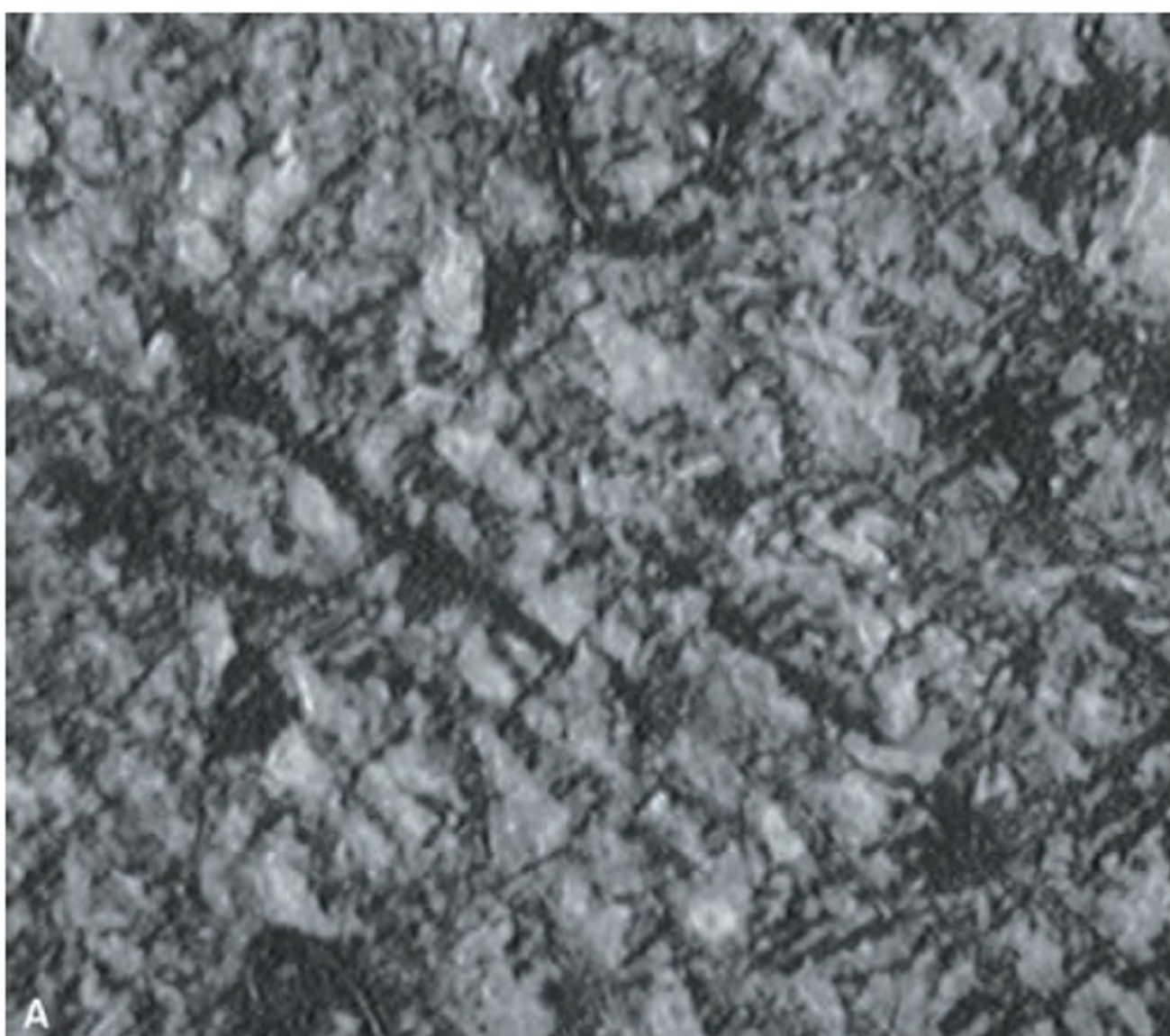


Figura 23.2 Imagens obtidas com o produto D-squame® (câmera comum). Pele ressecada com muitas escamas (A); a mesma pele após 3 semanas de tratamento com hidratante (B).

para calcular o índice de descamação que representa o grau de ressecamento da pele. A pressão da aplicação é fundamental para gerar amostras comparáveis. Uma técnica de aplicação consistente é, portanto, importante.

■ Outros métodos para avaliar a hidratação da pele

Uma inovação recente mede a capacitância da pele com base na tecnologia de sensor de imagem de silicone (SkinChip®). Esse método fornece uma imagem não óptica da capacitância da pele e detecta variações focais bem definidas na hidratação da superfície da pele. Além da hidratação do estrato córneo, essa técnica consegue avaliar o microrrelevo da pele e a atividade das glândulas sudoríparas. Esse método ainda não é rotineiramente usado para testar as propriedades de hidratação dos cosmecêuticos.

É possível medir diretamente a concentração de água no estrato córneo a partir de técnicas espectroscópicas. A espectroscopia infravermelha mede o conteúdo de água nas camadas mais externas do estrato córneo graças à absorção da luz infravermelha. O aumento da absorção é diretamente relacionado com o conteúdo da água. A profundidade de penetração é limitada em decorrência da intensa absorção das faixas média e alta da radiação infravermelha pela água. Um estudo clínico recente empregou espectroscopia de infravermelho próximo para medir os efeitos dos hidratantes de pele.

A microespectroscopia Raman confocal (espectroscopia Raman curta) é fundamentada na dispersão inelástica da luz por vibrações eletrônicas das ligações químicas como resultado da interação entre os fótons incidentes e as moléculas na amostra. O espectro Raman é extremamente molécula-específico, e a energia transferida do fóton para a molécula para excitar um modo vibracional depende das especificidades estruturais e químicas das ligações da molécula (Figura 23.3). Esse método consegue explorar até uma profundidade cutânea de 120 μm , compreendendo o estrato córneo e a epiderme viável. Além da concentração de água, a espectroscopia Raman também possibilita medir a concentração do fator hidratante natural (*natural moisturizing factor*, cuja sigla consagrada é NMF) na pele.

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) tem uma aplicação limitada na determinação da hidratação da pele em decorrência de sua baixa resolução espacial. A ERM pode ser utilizada para medir a hidratação de áreas com estrato córneo espesso, como as regiões plantares e palmares. É indicada para a avaliação de produtos com ação nas camadas cutâneas profundas.

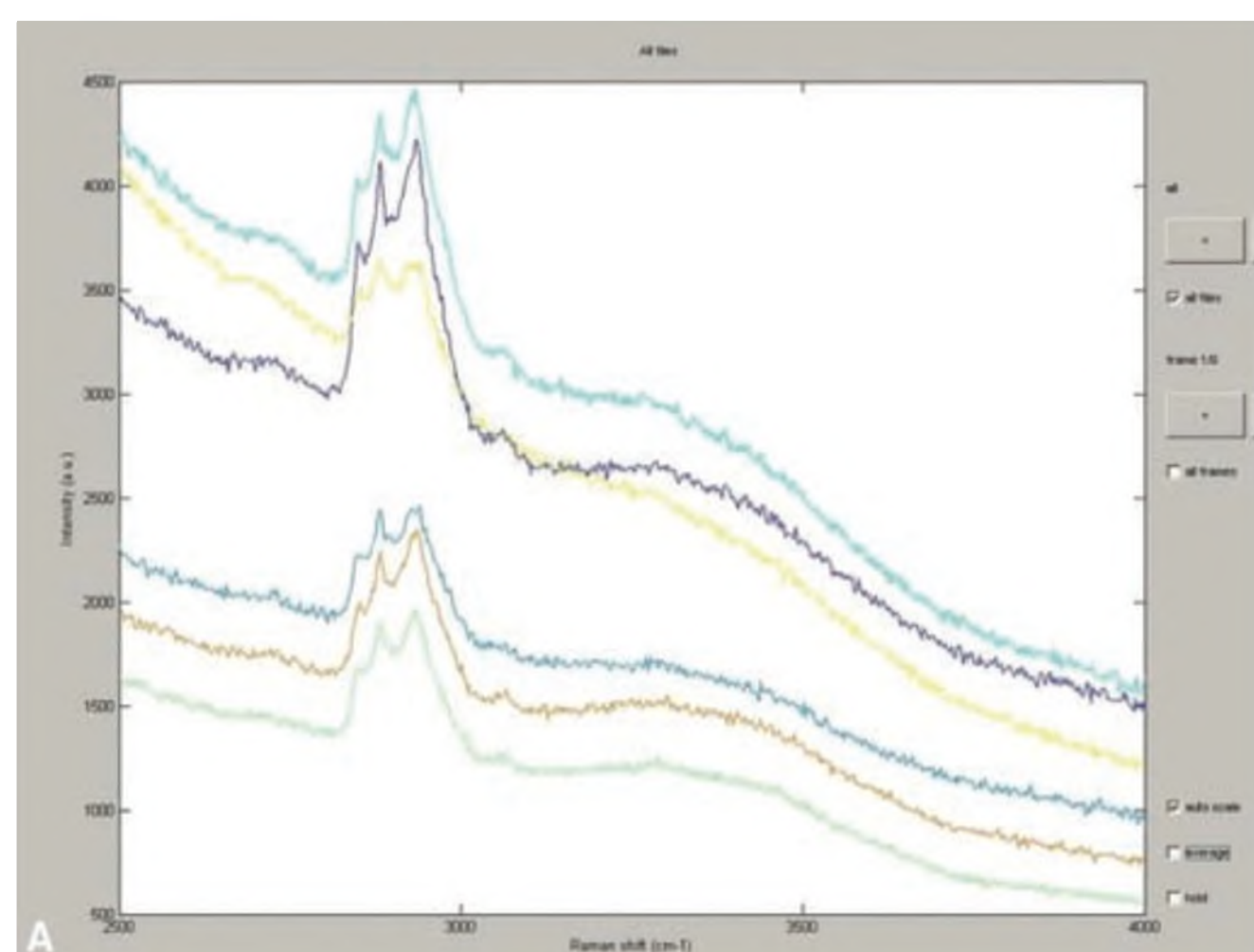
As técnicas espectroscópicas são dispendiosas, demoradas ou exigem extrema habilidade técnica; desse modo, atualmente não são utilizadas para realizar medidas de hidratação rotineiras.

► Produtos antienvelhecimento

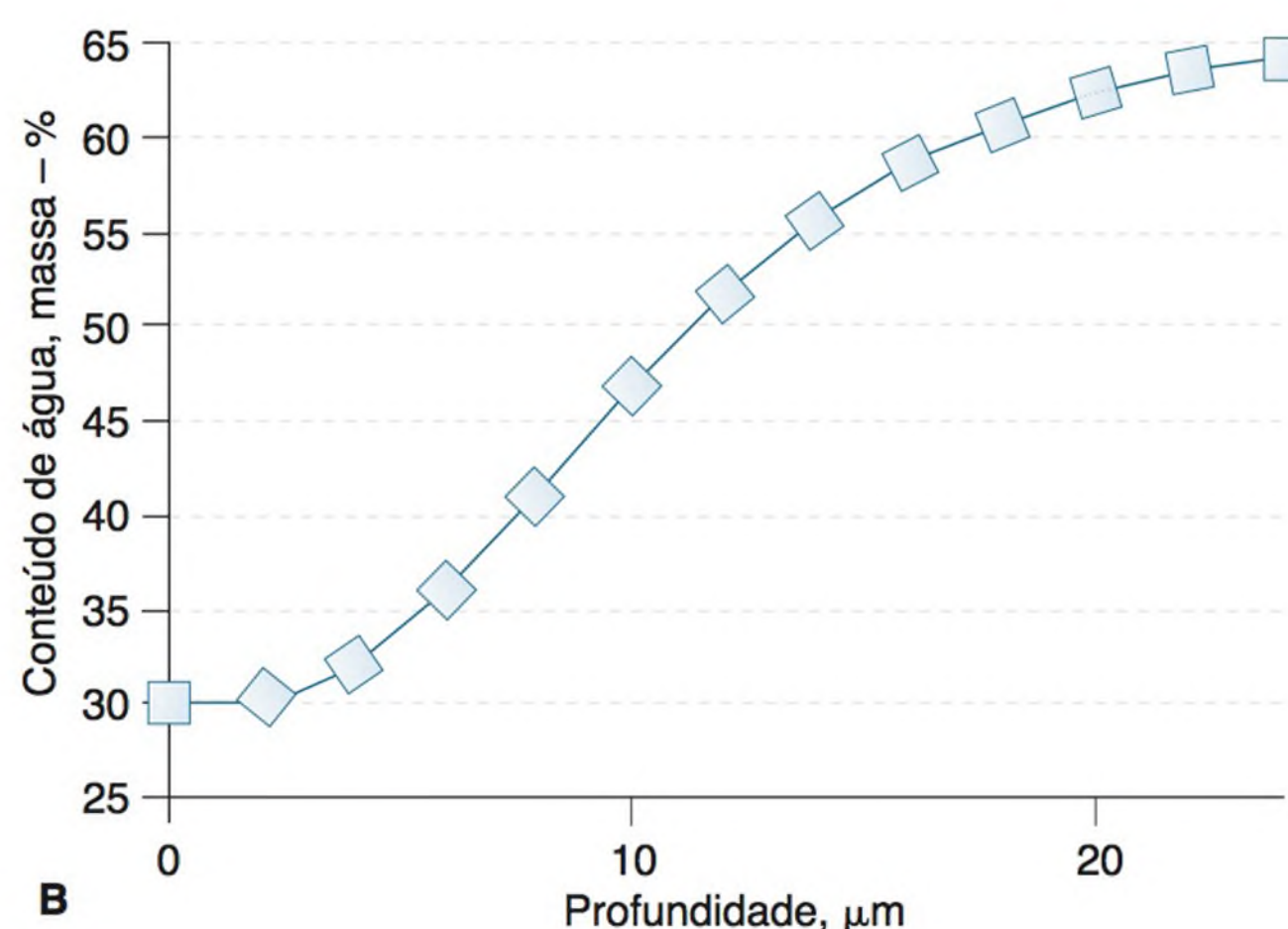
Os sinais clínicos que caracterizam o envelhecimento da pele incluem aumento do aparecimento de rugas e depressões, alteração da pigmentação, adelgaçamento da pele, diminuição da elasticidade, ressecamento, entre outros.

Embora se considere que o envelhecimento cronológico (relacionado com a idade de um indivíduo) e o fotoenvelhecimento (associado à exposição prolongada à luz solar) exerçam efeitos distintos na aparência da pele (p. ex., rugas profundas e alterações da pigmentação estão associadas ao fotoenvelhecimento, enquanto o aparecimento de rugas finas resulta do envelhecimento cronológico), ambos compartilham características moleculares.

Uma das teorias aventadas para explicar o envelhecimento cronológico é a dos radicais livres, que afirma que a lesão celular cumulativa em decorrência de espécies reativas de oxigênio (ROS, sigla consagrada para *reactive oxygen species*) geradas por metabolismo oxidativo é o cerne do envelhecimento. DNA, proteínas e lipídios são os alvos da atividade das ROS, e as consequências incluiriam mutações e alterações funcionais. As ROS também são geradas como consequência da exposição da pele à radiação UV. Importante para a estrutura da pele, a radiação UV ativa vias metabólicas que degradam o colágeno dérmico e inibem outras vias metabólicas envolvidas na síntese de colágeno. A suprarregulação dos fatores de degradação do colágeno e a redução da produção de colágeno também foram observadas na pele envelhecida e protegida da luz solar.



Espectro de Raman adquirido a partir da superfície da pele até 28 μm



Concentração de água em função da profundidade da pele

Figura 23.3 O conteúdo de água é extraído do espectro Raman adquirido entre 2.500 e 4.000 cm^{-1} (A). O conteúdo de água é computado em função da profundidade da pele (B).

Essas observações sugerem que o envelhecimento cronológico e o fotoenvelhecimento compartilham mecanismos superpostos. O fotoenvelhecimento, junto com outras influências extrínsecas (como poluição química e estresse), acelera o processo de envelhecimento cronológico.

O envelhecimento afeta a morfologia da pele em escalas diferentes. O microrrelevo da superfície da pele apresenta platôs poligonais separados por linhas que se cruzam. As alterações relacionadas com a idade no colágeno dérmico interferem na orientação e na profundidade das linhas do microrrelevo. As rugas não são apenas linhas do microrrelevo aprofundadas, mas a consequência de alterações estruturais no estrato córneo, na derme e no tecido subcutâneo. Quatro mecanismos diferentes influenciam sua formação: atrofia (p. ex., atrofia dos feixes de colágeno), elastose (relacionada com a exposição à luz solar), expressão facial (p. ex., rugas de expressão) e gravidade (p. ex., a prega nasolabial). Todos os métodos rotineiros para avaliar o envelhecimento da pele, os quais serão debatidos, estão resumidos na Tabela 23.2.

■ Avaliação clínica

As abordagens para avaliar os sinais clínicos de envelhecimento incluem escalas de graduação descritivas, escalas de analogia visual e escalas de graduação fotográfica. As escalas descritivas consideram rugas faciais globais ou aspectos específicos como “pés de galinha”, rugas na testa, rugas de marionete (que vão dos cantos da boca até o queixo), pregas nasolabiais, em sobrancelhas, lábios ou mãos. As escalas de analogia visual graduam a intensidade das rugas com escores de 0 a 10. Escalas descritivas e fotográficas típicas têm escores de 0 a 5 ou 0 a 9 para serem atribuídos a condições que variam de ausência de rugas a enrugamento significativo. Embora a avaliação clínica seja fácil e rápida, a capacidade de reprodução inter-observador e intraobservador é limitada. Além disso, as escalas fotográficas exigem equipamento especial e dependem de iluminação adequada, posicionamento do indivíduo testado e padronização das fotografias.

■ Morfologia, microestruturas e macroestruturas da pele

A flacidez cutânea, a redução do volume dos lábios, o adelgaçamento dos lábios, as rugas e a hiperpigmentação são indicadores de alterações da estrutura da pele relacionadas com a idade. Há várias técnicas complementares para estudar a eficácia dos cosmecêuticos na correção dessas alterações relacionadas com a idade.

■ Métodos ópticos

Características topográficas da superfície da pele, como linhas do microrrelevo, sua densidade e padrão, podem ser visualizadas e quantificadas graças à videomicroscopia de alta resolução associada à análise de imagens.

Os dispositivos disponíveis no mercado incluem uma sonda manual que entra em contato com a pele, um cabo de fibra óptica que é uma fonte de luz e uma câmera que possibilita a aquisição de imagens ou de vídeos com defasagem de tempo. A desvantagem desse método é o contato direto da sonda com a pele porque isso pode distorcer as condições da pele na área mensurada.

As imagens digitais de alta resolução também documentam acuradamente as rugas e linhas faciais. Os dispositivos de aquisição de imagens digitais de alta resolução consistem em uma fonte luminosa, a lente da câmera, o detector e os filtros. A utilização de filtros de polarização nas imagens digitais realça as linhas e rugas porque retira o brilho da superfície da pele (Figura 23.6). Os detalhes da superfície da pele podem ser realçados ainda mais nas imagens polarizadas pelo uso de ângulos de incidência altos nos quais a fonte luminosa esteja posicionada a 0° na frente da face do indivíduo testado e a câmera esteja posicionada em um ângulo de até 90° em relação à fonte luminosa em um eixo horizontal. A vantagem das imagens digitais é que não exigem contato direto com a pele, e, assim, são evitados artefatos como clareamento da pele em decorrência de compressão.

O volume das estruturas tridimensionais (3D) da pele, como rugas ou contornos faciais, pode ser avaliado por imagens 3D, usando-se a projeção ondulada (técnica de Moiré). Essa abordagem consiste em projetar um padrão de linhas na superfície cutânea (Figura 23.4). As variações na topografia da pele distorcem as linhas. A luz refletida é capturada por uma câmera, e os desvios das linhas retas são analisados e convertidos em informação de altura para cada ponto analisado. Os dados obtidos são utilizados para gerar uma imagem 3D da estrutura do relevo e computar a geometria das rugas e de outras estruturas de interesse com o volume e a área projetada. Esse método pode ser usado para avaliar a eficácia dos cosmecêuticos na redução do volume das rugas, na correção do volume dos lábios, na redução das bolsas sob os olhos e no levantamento da linha da mandíbula. A aquisição de imagens 3D é sensível ao movimento do objeto durante o processo de obtenção de imagens.

A microscopia confocal a *laser* (CLSM, sigla para *confocal laser scanning microscopy*) no modo refletância (refletância CLSM) possibilita a aquisição de cortes ópticos da pele em diferentes profundidades, incluindo a epiderme, as papilas dérmicas (extensões da derme para a epiderme), e as estruturas dérmicas subjacentes *in vivo* (Figura 23.5). Esse método revela características morfológicas, tais como topografia de superfície, profundidade das linhas de microrrelevo, espessura das camadas epidérmicas, tamanho das células, formato e distribuição das papilas dérmicas, organização da junção epiderme-derme, núcleos celulares, organelas, fibras e feixes de colágeno. Além disso, possibilita a visualização do fluxo sanguíneo nos capilares da derme. Essa técnica exige extrema habilidade na interpretação das imagens. No Capítulo 25 será discutida a tecnologia de microscopia confocal no mundo cosmecêutico.

■ Profilometria

A profilometria da superfície cutânea com réplicas é uma abordagem frequentemente utilizada na análise das características da superfície da pele e sua resposta aos cosmecêuticos, por exemplo, a área periorbitária. A superfície, o volume, o comprimento e a profundidade da mesma ruga podem ser analisados antes e depois do tratamento com um produto antirugas. O material preferido para a impressão é a borracha siliconada. A análise tridimensional da réplica é realizada, em geral, por métodos ópticos.

O profilômetro a *laser* emite um feixe de *laser* através da superfície da réplica e determina a altura da superfície. Isso gera um perfil bidimensional (2D) a partir do qual pode ser calculada a aspereza da pele por meio da análise da amplitude do deslocamento do *laser* ao longo do comprimento trans-

Tabela 23.2 Métodos rotineiros para avaliar o efeito antienvelhecimento dos cosmecêuticos: vantagens, limitações, precauções.			
Método (parâmetro de avaliações)	Vantagens	Limitações	Precauções
Avaliação clínica	Fácil	A capacidade de repetição dos resultados interpessoal e intrapessoal	Iluminação adequada Posicionamento do indivíduo testado Padronização das escalas fotográficas
Videomicroscopia (textura da superfície da pele, pigmentação associada ao envelhecimento)	Fácil utilização, aquisição de imagens ou vídeos	Contato com a pele	Calibração da cor
Imagens digitais (luz polarizada, UV) (textura da superfície da pele, pigmentação associada ao envelhecimento)	Sem contato direto com a pele Avalia diferentes parâmetros dependendo da iluminação e dos filtros	A medida da pigmentação da pele é influenciada pelo eritema	Reposicionamento perfeito dos indivíduos Iluminação e calibração da cor cuidadosas
Imagens 3D com projeção ondulada (técnica de Moiré) (volume das rugas e outros aspectos faciais)	Aquisição rápida de dados 3D	Sensível à movimentação Complexidade da análise de imagens Sensível ao brilho da pele	Reposicionamento perfeito dos indivíduos
Refletância CLSM (morfologia da pele)	Permite a análise das características morfológicas profundas (até a derme)	Exige muita experiência para interpretar as imagens	—
Profilometria usando réplica de silicone (textura da superfície da pele)	<i>Réplica:</i> É possível repetir, as réplicas não modificam substancialmente a superfície da pele As réplicas podem ser armazenadas por até 2 anos <i>Profilometria a laser:</i> Não entra em contato com a réplica Alta resolução <i>Perfil 3D:</i> Número elevado de pontos examinados das réplicas aumenta a acurácia da medida Sem dobradura das pontas das réplicas <i>Análise de imagens:</i> Não é demorada	<i>Réplica:</i> Perfil de aspereza Perde áreas no relevo ou superfície irregular se forem cometidos erros na preparação do material <i>Profilometria a laser:</i> Demorada Superestimativa da profundidade em determinado ângulo do <i>laser</i> O contraste elevado interfere na interpretação Demorado, dispendioso <i>Análise de imagens:</i> Subestimativa das rugas profundas	<i>Réplica:</i> O indivíduo avaliado deve ficar em uma posição relaxada e precisa permanecer imóvel A temperatura ambiente deve ser controlada para evitar o aparecimento de gotas de suor nas linhas faciais <i>Profilometria a laser:</i> Exame sempre na mesma direção <i>Perfil 3D:</i> Iluminação ambiental controlada
Medida do torque dérmico, método de sucção, balistometria, Reviscometer® (viscoelasticidade da pele)	<i>Método de sucção:</i> Múltiplos parâmetros e condições de medidas podem ser escolhidos <i>Ballistometer®:</i> Relativamente insensível às condições ambientais Uso fácil, interpretação fácil	<i>Medida do torque dérmico:</i> Interferência com os músculos quando a sonda utilizada tem mais de 6 mm <i>Método de sucção:</i> Difícil interpretação Influenciado por fatores ambientais A profundidade avaliada não é conhecida <i>Ballistometer®:</i> Sem calibração A profundidade avaliada não é conhecida	O indivíduo testado deve ficar sempre na mesma posição Aclimação do indivíduo testado Mantenha alguma pressão na sonda
Ultrassonografia (espessura da pele)		Baixa resolução das imagens	O indivíduo testado precisa permanecer parado É preciso controlar a orientação da sonda em relação à pele São necessárias medidas repetidas no mesmo local
Espectrofotometria de refletância (pigmentação)	Permite diferenciar pigmentação de eritema	Contato com a pele Tamanho da sonda A análise dos dados exige muita habilidade	Posicionamento e pressão da sonda no local de interesse
Colorimetria (pigmentação)	Fácil utilização Fornece valores absolutos de coloração	Avalia a coloração da pele, mas não a contribuição dos cromóforos para a mesma Influenciada por medicação, alimentos, nicotina, álcool etílico, atividade mental e física	Contato delicado da sonda com a pele para não comprometer o fluxo sanguíneo Medidas repetidas Evite áreas hiperpigmentadas muito pequenas (nevos etc.)
Espectroscopia de fluorescência (proliferação das células epidérmicas)	Uso fácil	Marcador indireto	—

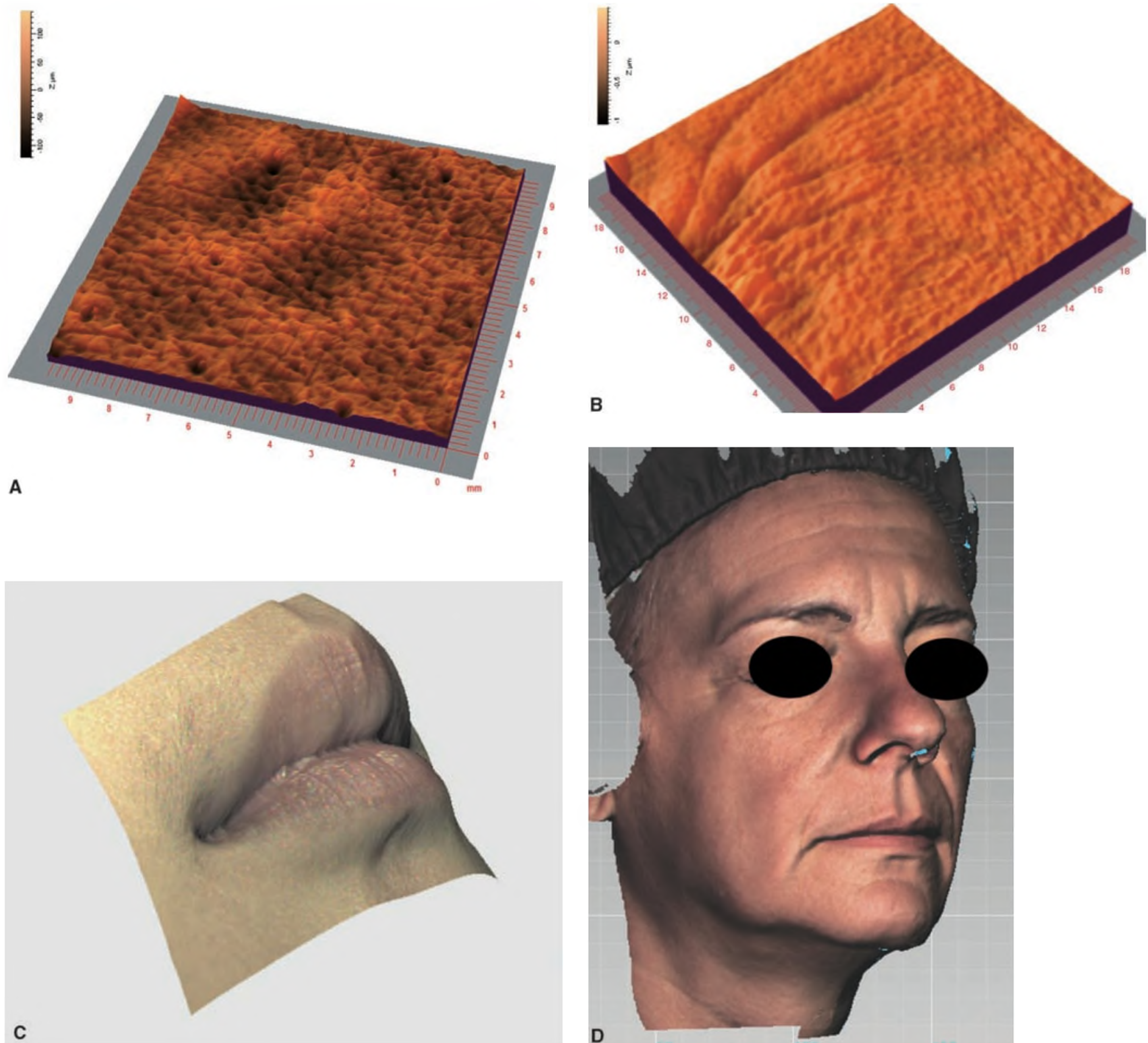


Figura 23.4 A projeção ondulada (técnica de Moiré) é empregada para mostrar a topografia da pele em diferentes escalas, possibilitando a análise dos efeitos de diferentes produtos: (A) linhas do microrrelevo; (B) rugas ("pés de galinha"); (C) formato e volume dos lábios; e (D) face total (flacidez e volumes).

versal de avaliação. Imagens tridimensionais (3D) também podem ser reconstituídas com esse método. É preciso ter o cuidado de escanear as réplicas na mesma direção de modo a obter resultados comparáveis e escanear cada linha apenas uma vez. As desvantagens associadas a essa técnica são a possível interpretação incorreta do perfil nos casos de elevado contraste óptico, os custos relativamente elevados do equipamento e o tempo gasto no procedimento. Uma alternativa seria a análise automática de imagens (*software* Quantirides®) da réplica. A projeção ondulada (técnica de Moiré) também pode ser usada diretamente *in vivo*, evitando os artefatos relacionados com as réplicas.

■ Propriedades viscoelásticas da pele

As propriedades mecânicas da pele são determinadas por elementos elásticos e viscosos (daí, propriedades viscoelásti-

cas). A elasticidade da pele diminui com o passar dos anos, resultando em flacidez cutânea. Isso é consequente à redução da densidade dérmica e a alterações na organização das fibras elásticas. A exposição prolongada à luz solar acelera esse fenômeno. Há vários métodos para avaliar o comportamento mecânico da pele, envolvendo deformação da pele e mensuração da força de resistência à deformação. Esses métodos são fundamentados em diferentes princípios da física e abordam aspectos diferentes das propriedades mecânicas da pele, tais como rigidez e elasticidade. Essas técnicas também são utilizadas com frequência na avaliação do efeito hidratante dos produtos cosmecêuticos.

Na medida do torque dérmico (Dermal Torque Meter®), um disco é colado à pele, e é feito um movimento rotacional na superfície cutânea até um determinado torque (torque é a medida da força de tração rotacional sobre um objeto). A pele sob o disco se move com a força aplicada, enquanto a pele que

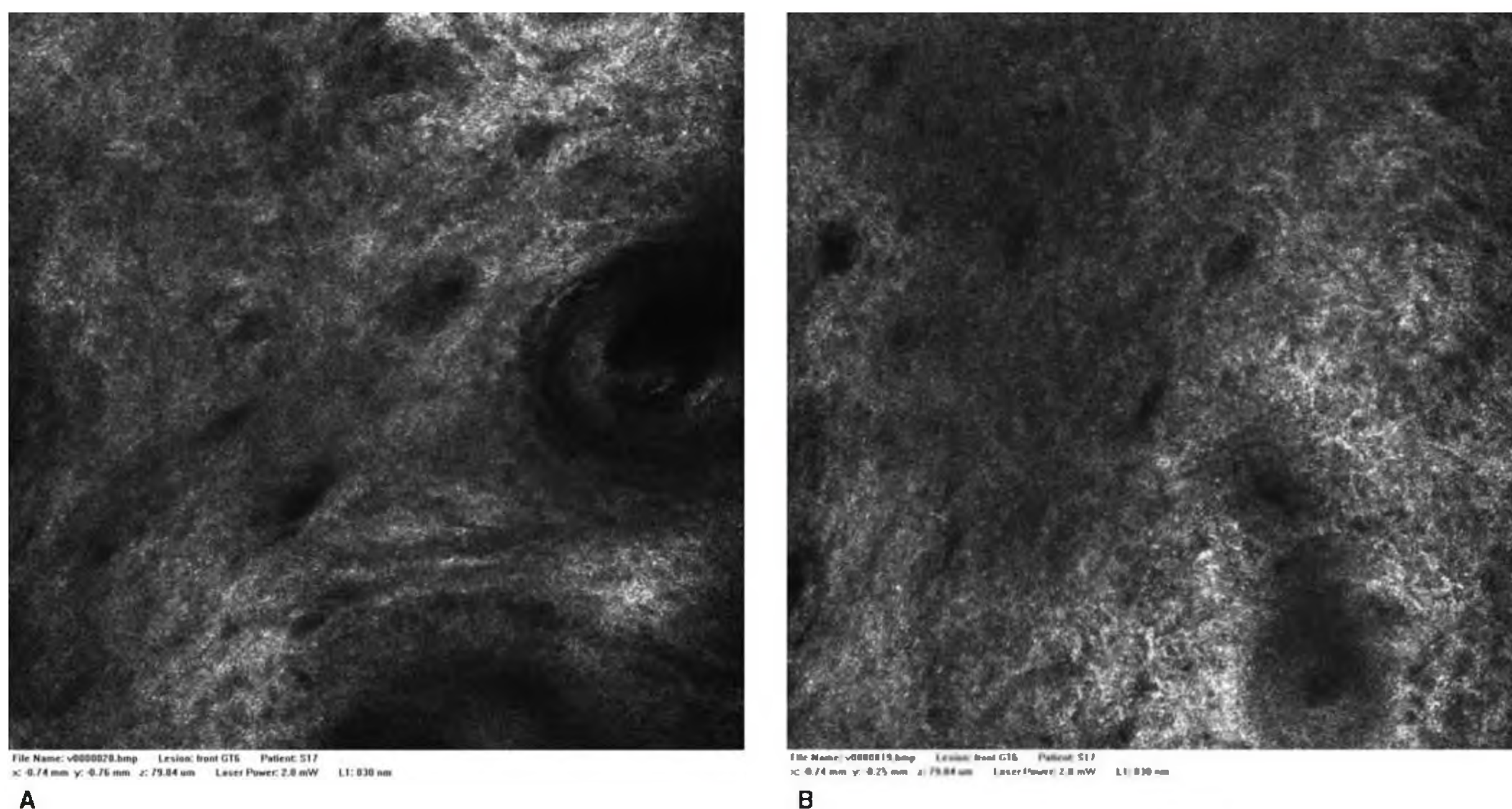


Figura 23.5 A CLSM mostra cortes transversais horizontais de pele, desde a superfície até a camada papilar da derme, mostrando as alterações morfológicas na estrutura da pele. Como exemplo, podemos ver a diferença nas fibras colágenas/elastina entre a pele jovem (A) e a pele madura (B).

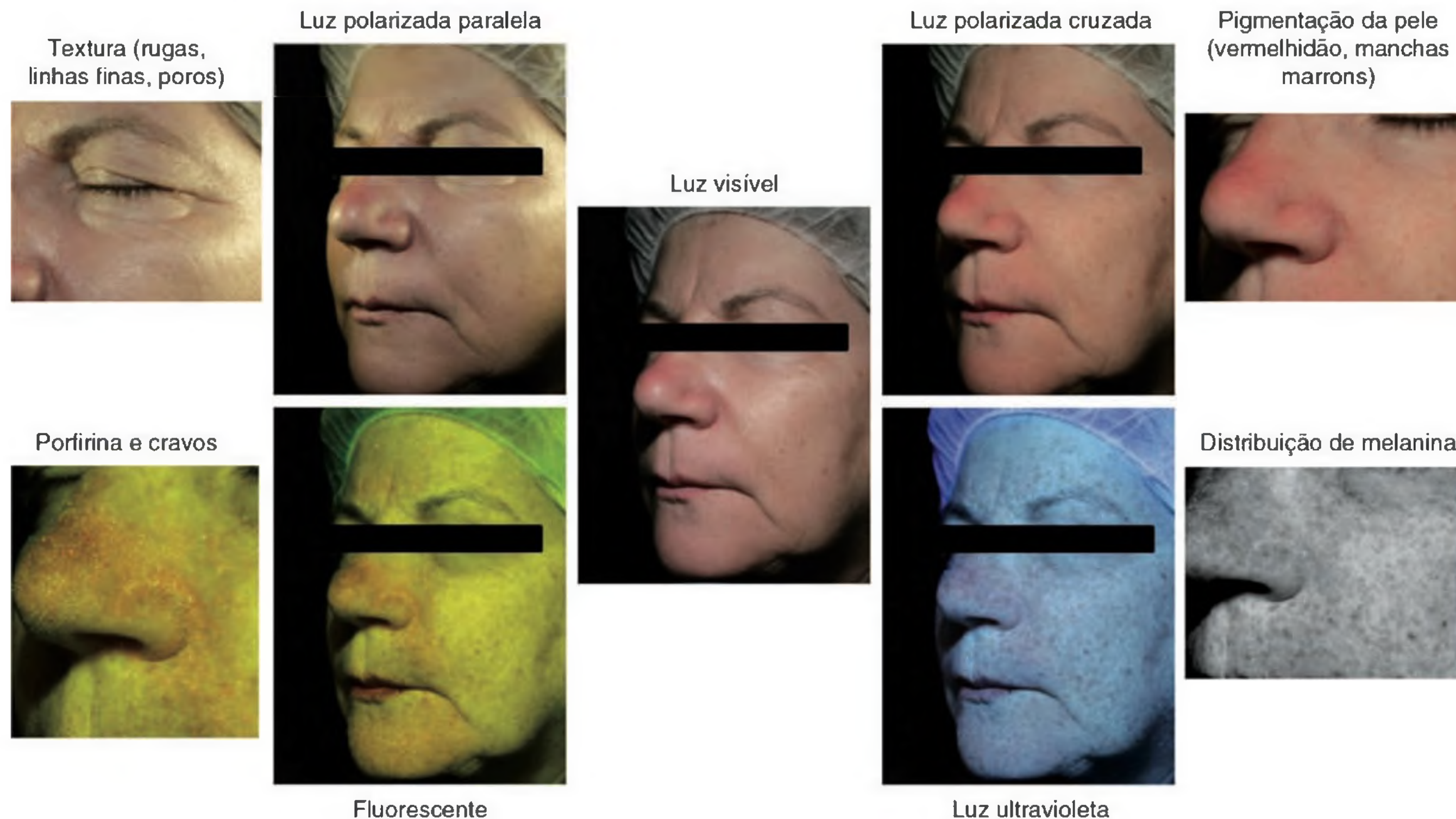


Figura 23.6 Câmeras digitais são utilizadas com fontes luminosas e/ou filtros diferentes para documentar algumas condições cutâneas: as imagens com luz polarizada melhoram as informações sobre a textura da pele (poros, linhas e rugas). As imagens com luz polarizada cruzada são importantes, sobretudo, nos estudos de pigmentação (rubor, manchas de cor marrom). A fotografia com luz UV revela a distribuição subjacente de melanina, enquanto as imagens com fluorescência revelam a porfirina produzida pelo *P. acnes* e as rolhas de sebo (comedões).

circunda a deformação angular é medida. O disco é circundado por um anel estacionário concêntrico com a distância entre esses dois elementos determinando a profundidade da pele medida. Para medir as camadas superiores da pele, a distância é reduzida, enquanto nos estudos que envolvem toda a espessura da pele a distância é aumentada de modo que as forças rotacionais afetam as camadas mais profundas. A deformação angular diminui com o envelhecimento, indicando aumento da rigidez da pele.

No método da câmara de sucção, a distorção da pele é criada via sucção por uma sonda mantida perpendicular à superfície da pele (Cutometer® ou Dermaflex®). A pele é aspirada para a abertura da sonda, e um sistema óptico mede a extensão da deformação vertical resultante da pele (distensibilidade), a alteração da deformação máxima após sucção repetitiva (histerese) e o grau de retração total (elasticidade). As informações obtidas indicam o grau de rigidez da pele, que é a resistência da pele ao vácuo indicada pela elevação da pele na ventosa, a viscoelasticidade, derivada da alteração da distorção máxima, e a elasticidade, indicada pela capacidade da pele de retornar ao estado original. Essa técnica comprova a redução contínua e significativa da elasticidade da pele com o envelhecimento. Esse método promove resultados com boa reprodutibilidade e concordantes com a técnica de torção.

Na balistometria uma força perpendicular é aplicada à pele, e as oscilações resultantes são mensuradas. O instrumento de medida (Ballistometer®) contém um estilete conectado à sonda que atinge repetidamente o local testado. A energia da força de impacto pode ser ajustada para possibilitar a avaliação de estruturas cutâneas superficiais ou profundas. Entre outros fatores, os parâmetros medidos são endentação, ou seja, a penetração máxima da ponta da sonda e o coeficiente de restituição, que é a altura de ricocheteio em relação à altura inicial. A endentação é um indicador da firmeza da pele e o coeficiente de restituição reflete a elasticidade.

As mudanças direcionais na orientação tecidual (anisotropia) podem ser avaliadas por meio de um aparelho denominado Reviscometer®. Isso é realizado em estudos nos quais é avaliado o efeito dos cosmecêuticos (sobretudo hidratantes) na densidade/firmeza da pele. O aparelho Reviscometer® consiste em uma sonda com dois sensores. Um sensor emite uma onda de choque acústica e o outro sensor funciona como receptor. O intervalo de tempo necessário para essa onda atravessar a pele entre os dois sensores (tempo de ressonância) é medido. O tempo de ressonância é influenciado pelo teor de umidade da pele e pela direção das fibras de colágeno e elastina. O aumento da rigidez da pele está correlacionado com a redução do tempo de ressonância.

■ Espessura da pele

Como já foi mencionado, a espessura da pele e as características do tecido conjuntivo podem ser avaliadas por CLSM. Outra abordagem consiste no uso de ultrassonografia. A sonda de ultrassom, que é encostada na pele, contém um transdutor que emite um feixe de ultrassom e recebe o eco refletido. Os ecos produzem um sinal elétrico que é mostrado como amplitude em um osciloscópio. A velocidade das ondas de ultrassom varia de acordo com o tecido atravessado. Quando as ondas alcançam uma interface entre tecidos com impedância acústica diferente, que é o caso da derme e da gordura subcutânea, as ondas refletidas apresentam amplitudes elevadas. A espessura da pele é medida como a diferença de tempo entre o pri-

meiro eco na interface entre a gordura subcutânea e o sensor e o segundo eco (de amplitude alta) na interface entre a derme e a hipoderme.

■ Pigmentação relacionada com a idade

As alterações do aspecto da pele relacionadas com a idade envolvem o desenvolvimento de hiperpigmentação por melanina (coloração marrom-escuro ou preta) que surge predominantemente nas áreas cutâneas com exposição elevada à luz solar. Essas “manchas da idade” (lentigos solares) são benignas, entretanto, consideradas um sinal indesejado de envelhecimento.

A análise das imagens digitais pode ser empregada para quantificar a pigmentação da pele. As câmeras digitais coloridas adquirem imagens em três diferentes bandas espectrais, a saber, vermelho, azul e verde (RBG, ou seja, *red*, *blue* e *green*). Os dois filtros de polarização perpendiculares entre a fonte de luz e o detector são extremamente importantes nos estudos de pigmentação porque eliminam informações da textura da superfície (Figura 23.6).

A videomicroscopia e a análise de imagens realçam as áreas pigmentadas, tornando possível o cálculo da intensidade e da superfície dos pontos de pigmentação. Na fotografia UV é possível visualizar a pigmentação sob a superfície da pele, inclusive as sardas e as áreas de destruição dos melanócitos pela exposição à radiação UV (Figura 23.6).

A pigmentação da pele também pode ser mensurada objetivamente por meio de colorimetria e espectrofotometria de refletância. A espectrofotometria calcula a concentração aparente de melanina, oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina a partir de espectros de absorção cromóforo-específicos. A colorimetria (cromametria com estímulo triplo) é uma técnica que emprega o sistema de cores $L^*a^*b^*$ da CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) para expressão numérica da coloração. Trata-se de uma escala tridimensional de mensuração da coloração da pele em analogia com a sensibilidade do olho humano que interpreta a intensidade da luz refletida em três áreas espectrais distintas que correspondem às luzes vermelha, azul e verde. L^* é o brilho da pele em uma escala preto-branco (0 para preto e 100 para branco), a^* indica vermelhidão/esverdeamento e b^* indica coloração amarela/azulada. À medida que a hiperpigmentação aumenta, o valor de L^* diminui.

■ Proliferação celular

A fluorescência do triptofano nas proteínas existentes na epiderme pode ser utilizada como marcador da proliferação das células epidérmicas à espectroscopia fluorescente *in vivo*. Quando estimulada com luz UV de 295 nm, essa fluorescência aumenta com a proliferação das células epidérmicas. Graças a essa técnica (Skinscan®), já foi constatado que a proliferação das células epidérmicas diminui com o envelhecimento.

► Produtos para redução da camada de gordura subcutânea e lipoescultura

A celulite é uma condição lipodistrófica que gera preocupação em quase todas as mulheres. Diferenciada por sua topografia em “casca de laranja” ou “em queijo *cottage*” que é con-

secente à herniação de gordura subcutânea (protrusão para a derme) e a alterações da arquitetura do tecido conjuntivo, a celulite é encontrada em locais anatômicos específicos (coxas, nádegas, abdome). Redução da microcirculação sanguínea e linfática e aumento da retenção de líquido intersticial são observados e evoluem para edema e redução da temperatura da pele nos locais acometidos. Acredita-se que fatores hormonais e inflamatórios participem na sua gênese. Em nível estrutural, já foi constatado que a espessura da derme é semelhante em mulheres com e sem celulite; entretanto, a camada adiposa subcutânea é mais espessa nas mulheres com celulite. Se compararmos homens e mulheres sem celulite, uma maior porcentagem de septos fibrosos (estruturas que compartimentalizam o tecido adiposo) corre perpendicular ou em um ângulo inclinado à superfície da pele em oposição à orientação paralela. Os métodos rotineiros para avaliar os efeitos dos produtos para redução da camada de gordura subcutânea e lipoescultura que serão discutidos estão resumidos na Tabela 23.3.

■ **Avaliação clínica**

As manifestações de celulite que são avaliadas clinicamente incluem aspecto em “casca de laranja”, firmeza da pele, maciez e micronódulos e macronódulos. A graduação da celulite pode ser feita por meio de escalas descritivas, escalas de analogia visual ou escalas fotográficas. Exemplos de escalas descritivas típicas apresentam categorias de 0 a 5 de ausência de celulite a nódulos palpáveis e estriações deprimidas em um sistema de contagem que combina inspeção visual e palpação ou depressões largas, profundas e visíveis em toda a coxa com aspecto proeminente de queijo *cottage*.

■ **Espessura do tecido adiposo subcutâneo e da superfície da junção dermo-hipodérmica**

As determinações da circunferência por fita métrica fornecem informações sobre a camada de gordura subcutânea na

área examinada. A medição inclui as coxas, os quadris e os tornozelos. A porcentagem de gordura corporal pode ser calculada pela medição da profundidade das pregas cutâneas com um plicômetro. As medidas são feitas em um ponto definido da coxa. Entre as condições padronizadas para garantir confiabilidade estão a medição com a pele seca e exatamente no mesmo local, com a perna relaxada e o plicômetro orientado perpendicularmente à pele.

A espessura da gordura subcutânea pode ser quantificada adicionalmente por meio de ultrassonografia que determina a distância entre as interfaces pele-gordura e gordura-músculo. A ultrassonografia também é utilizada para medir as características de suavidade da interface derme-hipoderme.

■ **Microcirculação cutânea**

Os efeitos dos cosmecêuticos vasoativos na microcirculação cutânea superficial podem ser avaliados com fluxometria Doppler com *laser*. Uma sonda com uma fonte luminosa a *laser* emite radiação *laser* que penetra a pele. A luz *laser* incidente é absorvida, dispersa e, em pequeno grau, refletida por componentes teciduais. Os componentes teciduais estacionários refletem a luz *laser* na mesma frequência, enquanto os eritrócitos em movimento refletem a luz com uma frequência desviada (efeito Doppler óptico). O sinal medido (expressado em milivolts) é proporcional aos movimentos dos eritrócitos nos vasos sanguíneos da área examinada. As medidas são apenas avaliações relativas e semiquantitativas do fluxo sanguíneo cutâneo em decorrência da complexa estrutura da pele da orientação aleatória dos vasos sanguíneos cutâneos.

■ **Temperatura da pele**

A termografia é um método eletro-óptico usado para medir a temperatura da pele. Os produtos contra celulite que influenciam o fluxo sanguíneo da pele também aumentam a temperatura local da pele. A pele emite radiação infraverme-

Tabela 23.3 Métodos rotineiros de avaliação dos efeitos de redução da gordura subcutânea e de lipoescultura dos cosmecêuticos: vantagens, limitações e precauções.			
Método (parâmetro de avaliação)	Vantagens	Limitações	Precauções
Avaliação clínica	Fácil realização	Capacidade de repetir os resultados (inter- e intraobservador)	Iluminação adequada Posicionamento do indivíduo testado Padronização
Determinações da circunferência de locais padronizados (quantidade de camada adiposa)	Fácil realização, técnica barata	Precisão da medida	As medidas precisam ser feitas sempre no mesmo local
Plicometria (porcentagem de gordura corporal)	Técnica barata	Não é muito acurada. Pode ser dolorosa	As medidas precisam ser feitas sempre no mesmo local. A perna precisa estar relaxada
Ultrassonografia (espessura do tecido)		Não consegue medir uma hipoderme muito espessa	O indivíduo avaliado tem de permanecer na mesma posição É preciso controlar a orientação da sonda em relação à pele Medidas repetidas no mesmo local
Fluxometria Doppler a <i>laser</i> (microcirculação)	Fácil realização	Permite apenas medidas semiquantitativas e relativas Parâmetros individuais e ambientais específicas podem influenciar o fluxo sanguíneo	Demanda condições controladas Devem-se evitar pequenos volumes teciduais
Termografia (temperatura da pele)	Fácil aquisição Imagem relacionada com a gravidade da celulite	A análise das imagens é difícil	Demanda condições muito bem controladas
Imagens (topografia da pele)	Avaliação objetiva da topografia em “casca de laranja”	Superestimativa ou subestimativa da aspereza da pele dependendo da iluminação	As medidas precisam ser realizadas sempre no mesmo local Iluminação consistente

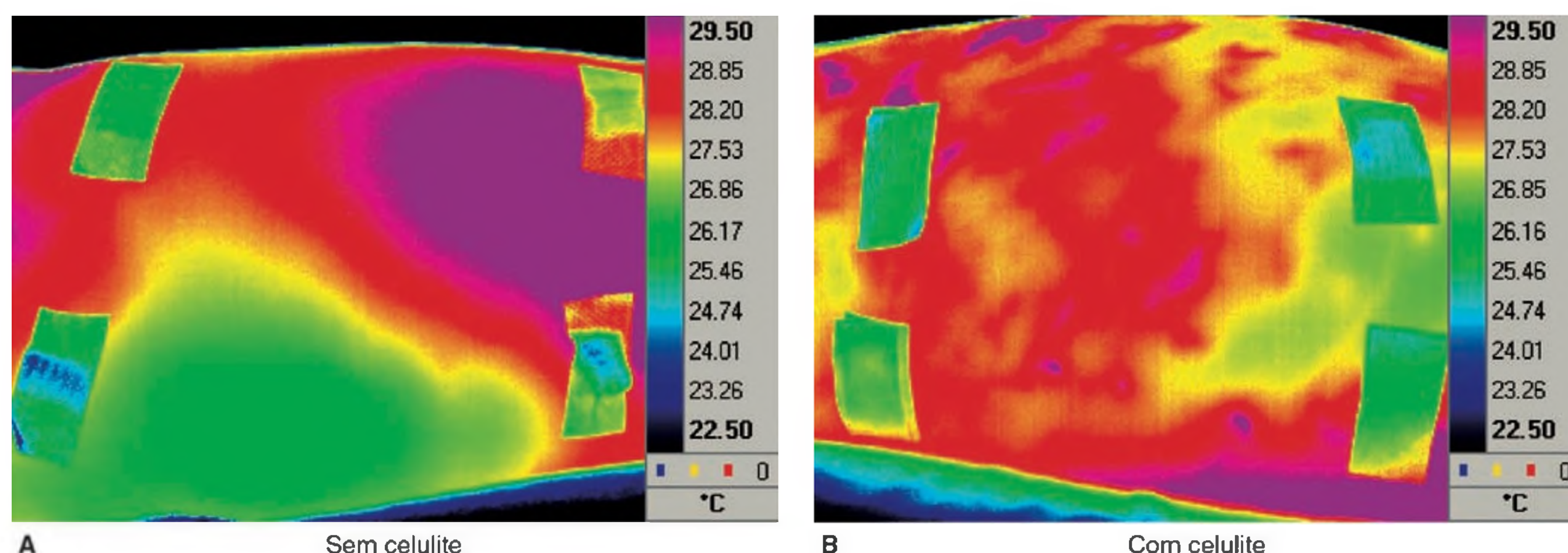


Figura 23.7 Temperatura da superfície da pele da coxa (avaliada por câmera térmica). A irregularidade da temperatura cutânea está relacionada com a quantidade de celulite.

lha (radiação térmica) que pode ser detectada por sistemas de imagem térmica sem contato. Os sinais detectados são convertidos em termogramas com código de cores (p. ex., com o azul indicando frio e vermelho-branco, calor) (Figura 23.7).

■ Topografia da pele

A profilometria e as técnicas de imagem usadas para avaliar a topografia da pele com o propósito de quantificar as rugas (conforme visto anteriormente) também são úteis nos estudos contra a celulite e servem para analisar a aspereza, ou seja, o componente “casca de laranja” da celulite. Uma abordagem para avaliar a textura da superfície envolve a compressão das coxas com pinças grandes de modo a acentuar as depressões e obter imagens que são comparadas a um padrão fotográfico (Figura 23.8).

► Filtros solares

O efeito lesivo da exposição da pele à radiação UV é mediado por UVB de comprimento de onda curto que atinge e afeta a epiderme por e UVA de comprimento de onda longo que penetra até a derme. Quando o objetivo é proteger a pele da fotolesão induzida pela luz ultravioleta (câncer de pele, envelhecimento prematuro), os filtros solares podem conter filtros físicos ou químicos para refletir (no caso dos filtros físicos) ou absorver (no caso de filtros químicos) determinados raios UV (Figura 23.9).

■ Proteção contra radiação UVB

Os filtros solares são classificados de acordo com seu fator de proteção solar (FPS), que é calculado comparando-se o intervalo de tempo necessário para uma determinada dose de radiação provocar eritema perceptível mínimo na pele protegida pelo filtro solar com o intervalo de tempo necessário quando a pele não está protegida. Esta é a dose eritematosa mínima (DEM), ou seja, a dose de radiação UV necessária para provocar queimadura solar mínima ou eritema perceptível mínimo 16 a 24 h depois da exposição (Figura 23.10). O FPS é, sobretudo, um indicador da eficácia contra a luz UVB

e não leva em conta a radiação UVA. As leis que regulamentam a manufatura e a análise dos filtros solares, suas classificações como medicamentos ou cosmecêuticos etc. diferem de um país para outro. Nos EUA, as diretrizes de determinação *in vivo* do FPS dos filtros solares são definidas pela agência Food and Drug Administration (FDA); na Europa e em outros países pelas diretrizes da COLIPA (The European Cosmetics Association) e na Austrália e na Nova Zelândia pela Joint Australian/New Zealand Standard. Essas diretrizes têm parâmetros diferentes, tais como fonte de luz usada para irradiação, número de indivíduos testados, quantidade do produto testado e procedimento de aplicação, entre outros. Para harmonizar os métodos de análise, foi criado um novo padrão internacional (ISO 24444:2010) que especifica um método para a determinação *in vivo* do fator de proteção solar (FPS) dos filtros solares.

O procedimento de teste *in vivo* do FPS descrito no International Sun Protection Factor (SPF) Test Method, 2006, é o seguinte: o teste é realizado em uma área delimitada no dorso do indivíduo, com e sem a aplicação do filtro solar. A pele é exposta à luz UV em doses progressivamente maiores que induzem o aparecimento de graus variáveis de eritema. Após 16 a 24 h, a dose eritematosa mínima da pele protegida e da pele não protegida é determinada e o FPS é calculado como a razão desses dois fatores: dose eritematosa mínima da pele protegida/dose eritematosa mínima da pele não protegida.

■ Proteção contra radiação UVA

A proteção contra radiação UVA pode ser medida por métodos *in vivo* e *in vitro*. *In vivo*, o fator de proteção contra a radiação UVA (FP-UVA) é determinado por um procedimento parecido com o usado para a determinação do FPS. As principais diferenças são o fotótipo do indivíduo, a pele exposta à luz UVA e o objetivo final estabelecido (escurecimento da pele).

Recentemente, novas normas regulamentadoras foram propostas nos EUA e na Europa em relação à eficácia da proteção contra radiação UVA proporcionada pelos filtros solares. A proteção contra radiação UVA pode ser aferida *in vitro* (que é preferível aos métodos *in vivo* por causa do risco potencial para a saúde humana) por um método que torna possível calcular o FP-UVA e o valor de comprimento de onda crítico. O FP-UVA representa a proteção absoluta contra a radiação UVA confe-

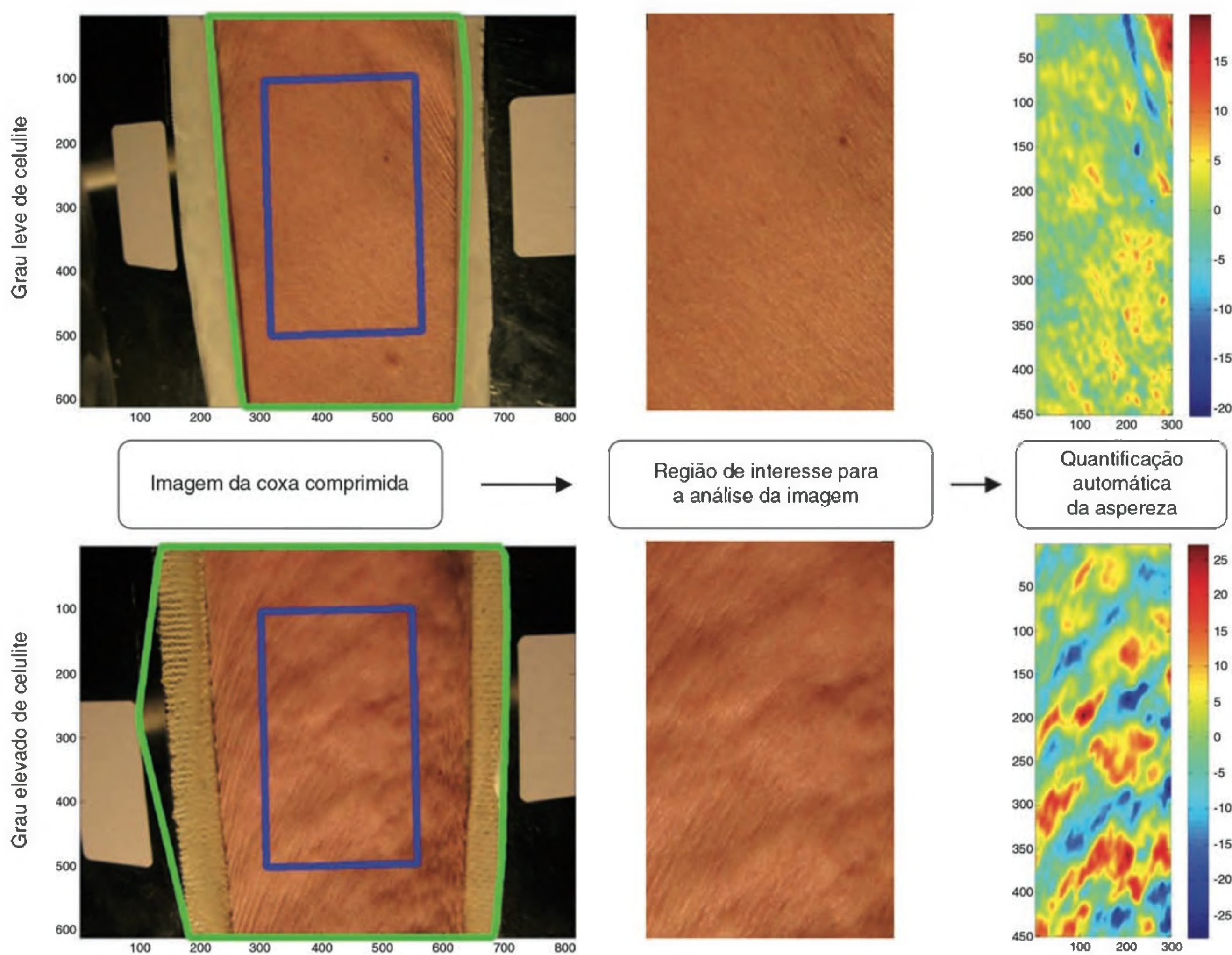


Figura 23.8 Fotografias padronizadas da topografia da superfície da pele de coxas comprimidas.

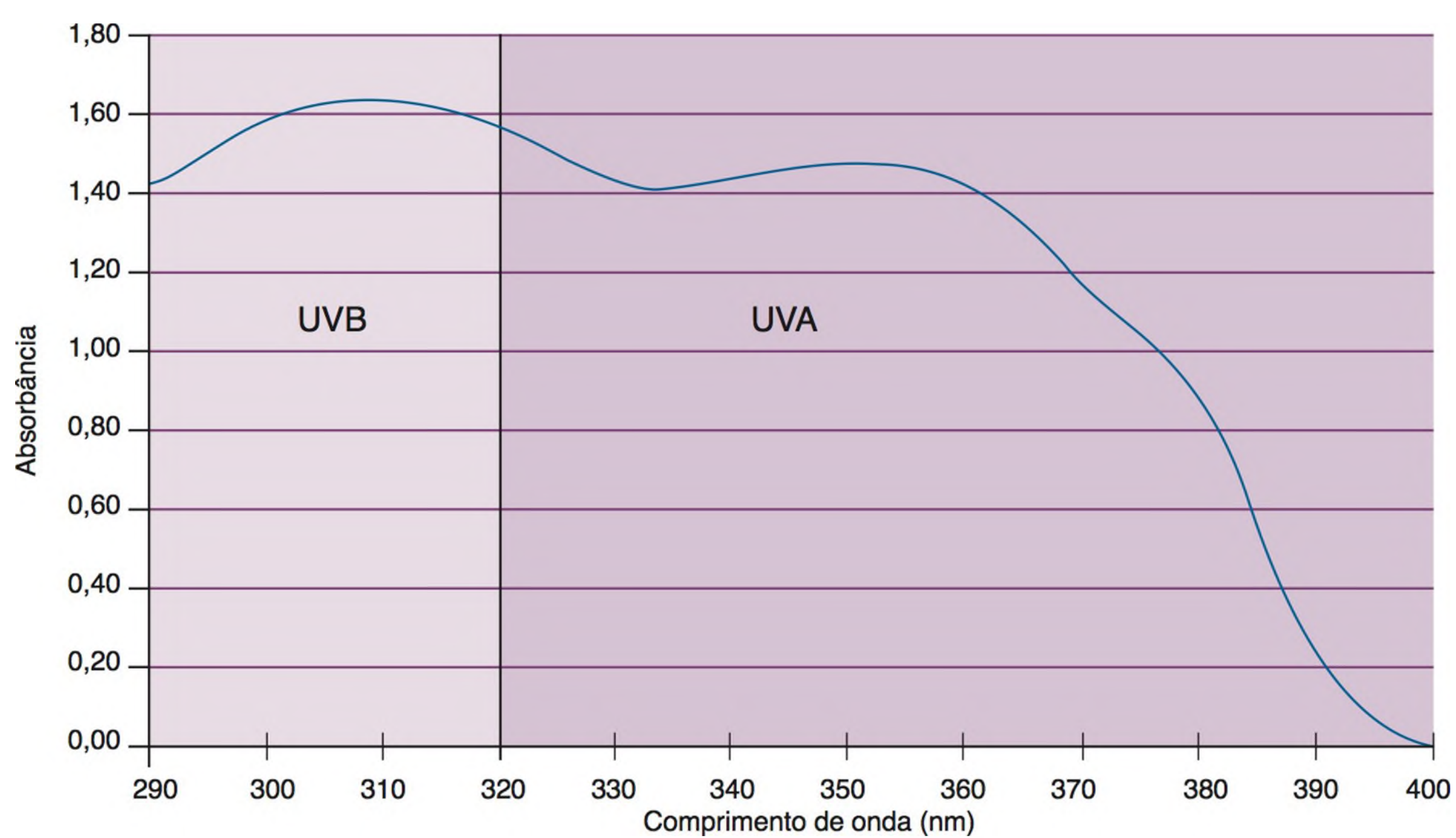


Figura 23.9 Espectro de absorbância de um filtro solar.

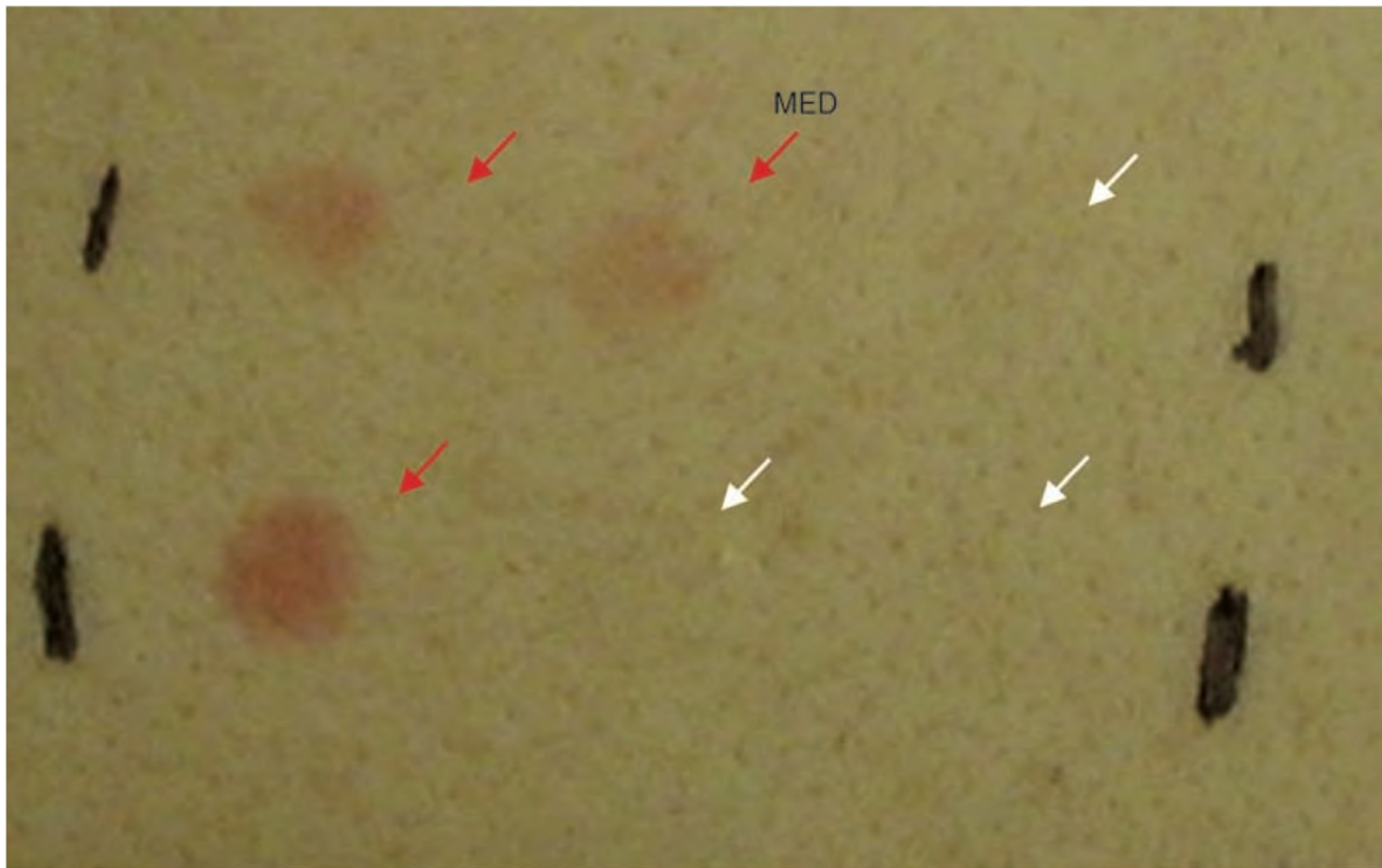


Figura 23.10 A pele foi irradiada com seis doses progressivamente maiores de luz UV, e MED corresponde à menor dose de luz UVB na qual pode ser detectado eritema minimamente perceptível.

rida pelo filtro solar. O valor de comprimento de onda crítico é o comprimento de onda no qual a área sob a curva de absorbância do filtro solar irradiado atinge 90% da área entre 290 e 400 nm (a radiação solar UV que atinge a superfície da Terra e abrange as radiações UVB e UVA). O procedimento de teste envolve a avaliação da transmitância UV de uma fina camada de filtro solar aplicada sobre um substrato áspero (como polimetilmetacrilato) após exposição a uma dose controlada de radiação UV e medida com um espectrofotômetro.

■ Fotoestabilidade

Os filtros UV nos filtros solares se degradam depois de exposição prolongada à luz. Portanto, é necessário testar a fotoestabilidade desses produtos. Não há um método oficial para avaliar a fotoestabilidade dos filtros UV, seja isoladamente ou nas formulações para proteção solar. A absorbância ou a concentração dos filtros UV pode ser determinada antes e depois da exposição a doses controladas de radiação UV.

■ Resistência à água

O contato com a água é um fator decisivo para a eficácia de um filtro solar. Para determinar a resistência à água de um filtro solar, são comparados o FPS antes (ou seja, o FPS estático) e depois de imersão em água (ou seja, o FPS úmido). Como no procedimento de determinação do FPS, o filtro solar é aplicado na pele da pessoa testada e o FPS estático é medido. O FPS úmido é, em seguida, determinado depois de um período definido de imersão na água (p. ex., em uma piscina, jacuzzi ou banheira) em condições padronizadas.

■ Medida do eritema e da pigmentação/bronzamento depois de exposição solar

Para a classificação clínica do eritema cutâneo pode ser empregada uma escala de cinco pontos: 0 = nenhum eritema;

1 = eritema leve; 2 = eritema moderado; 3 = eritema intenso; 4 = eritema muito intenso. Embora a graduação clínica das diferenças na coloração da pele seja considerada igual a quaisquer medidas ópticas, se realizada por um profissional experiente, é importante dispor de medidas quantitativas passíveis de reprodução.

Os cromóforos que contribuem para a coloração da pele são melanina (relacionada com bronzeamento), oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina (relacionadas com eritema). A contribuição de cada cromóforo para a coloração da pele é relevante quando são avaliadas as modificações da cor da pele consequentes à exposição solar em estudos *in vivo*. A medida objetiva do eritema pode ser realizada em um único procedimento usando medidores de refletância, tais como Derma Spectrometer® ou Mexameter®. Esses aparelhos emitem luz monocromática em comprimentos de onda específicos e determinam a intensidade da luz absorvida e da luz refletida em comprimentos de onda específicos para melanina e hemoglobina e convertem esses valores em um índice de melanina (IM) e um índice de eritema (IE). Dois fatores influenciam o índice de eritema – o índice de melanina e o fluxo sanguíneo na derme. Assim sendo, devem ser evitadas medidas comparativas em locais com pigmentação diferente, e o indivíduo testado deve adotar uma posição padronizada para evitar diferenças no aporte sanguíneo para a área de teste. Essa abordagem não fornece informações sobre a contribuição relativa da melanina e da hemoglobina para a pigmentação.

Informações precisas sobre a contribuição de cada cromóforo para a coloração da pele são obtidas por meio de espectrofotometria de refletância ou pela técnica mais avançada, a espectroscopia de refletância difusa (DRS, do inglês *diffuse reflectance spectroscopy*). As concentrações aparentes de cromóforos individuais (melanina, oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina) podem ser calculadas separadamente a partir do espectro de refletância com base nos espectros de absorção cromóforo-específicos. Para não comprometer as medidas em decorrência de alteração do fluxo sanguíneo, o contato da

sonda com a pele deve ser delicado. Essas técnicas são relativamente dispendiosas e demandam grande habilidade. Até o momento não há no mercado dispositivos de DRS.

A colorimetria (que utiliza o sistema de cor $L^*a^*b^*$) avalia eritema e pigmentação sem discriminar os cromóforos que geram a coloração. O valor a^* é, com frequência, empregado para avaliar eritema e a pigmentação é representada pelo valor L^* ou b^* ou ainda por uma combinação dos dois. O Chromameter® é um dispositivo comercializado. Os colorímetros foram aprimorados em espectrocolorímetros graças ao acréscimo de um espectrômetro. Isso possibilita a obtenção de leituras de cor baseadas nos valores $L^*a^*b^*$ e espectros de refletância com apenas um instrumento.

► Tratamento da acne

A acne é uma doença inflamatória da unidade pilosebácea que é constituída pela haste do pelo, pelo folículo piloso, pela glândula sebácea e pelo músculo eretor do pelo. As manifestações clínicas são comedões, pápulas, pústulas, nódulos (pápu-las grandes), fibrose e seborreia (pele avermelhada e descama-tiva).

Entre as alterações associadas à formação de comedões estão o aumento da secreção de sebo e hiperqueratinização, resultando em obstrução das glândulas sebáceas com células cutâneas mortas e sebo. Essas condições provocam inflamação causada por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), habitualmente um comensal inócuo que habita os folículos sebáceos, resul-tando em lesões inflamatórias (pápulas, pústulas infectadas ou nódulos) na derme em torno dos comedões.

A acne é uma condição comum que tem não apenas impacto fisiológico significativo, mas também psicológico e social. De modo geral, a acne se manifesta na adolescência e pode persistir durante muitos anos. As sequelas a longo prazo incluem hiperpigmentação pós-inflamatória e for-mação de queloides (cicatrizes hipertróficas ou atróficas). Fatores genéticos, metabólicos e endocrinológicos já foram implicados na etiologia da acne. Os tratamentos tópicos são a primeira escolha para as formas leves a moderadas de acne. Todos os métodos rotineiros de avaliação dos tratamentos

tópicos de acne que serão comentados adiante estão resumi-dos na Tabela 23.4.

■ Avaliação clínica

A graduação é importante para a tomada de decisões tera-pêuticas e para avaliação da eficácia do tratamento. Há nume-rosos sistemas de graduação com base no exame clínico ou em documentação fotográfica. As avaliações envolvem uma aná-lise global dos tipos de lesões existentes (p. ex., predominate-mente comedões), existência ou não de inflamação, extensão do envolvimento e contagem de lesões. O sistema de contagem de Leeds emprega exame visual e palpação das lesões de acne e é baseado em um sistema numérico de 0 (ausência de acne) a 10 (acne nodulocística grave). Outros sistemas utilizam um padrão fotográfico para classificar a gravidade, como a escala de Cook 0 a 8, na qual os graus 0, 2, 4, 6 e 8 são ilustrados por fotografias. A desvantagem dos métodos fotográficos é que não consideram a palpação das lesões para determinar se elas são nodulares ou císticas.

■ Lesões de acne

Métodos *in vivo* não invasivos possibilitam a avaliação dos seguintes parâmetros na acne: discriminação entre lesões inflamatórias e lesões não inflamatórias, eritema e quantifi-cação de escamas, contagem de lesões, existência de *P. acnes*, hiperpigmentação pós-inflamatória e cicatrizes.

O diâmetro, a altura, o volume e o número de lesões de acne podem ser avaliados por meio de profilometria de super-fície usando réplicas de silicone. Esse método também pode ser utilizado para avaliar o efeito do tratamento tópico nas cicatrizes. O volume e a intensidade das lesões de acne tam-bém são determinados por fotografia e por análise de imagens (Figura 23.6). As lesões não inflamatórias da acne (comedões) podem ser realçadas pelas imagens fluorescentes. As fontes de fluorescência são porfirina produzida por *P. acnes* (indicativa da existência de *P. acnes* nos poros) e rolhas córneas dos come-dões. As lesões inflamatórias da acne podem ser avaliadas por meio de microscopia com luz polarizada. A análise envolve a intensidade e a extensão do eritema, a hiperpigmentação pós-inflamatória e os poros.

Tabela 23.4 Métodos rotineiros de avaliação dos tratamentos de acne: vantagens, limitações e precauções.			
Método (parâmetro de avaliação)	Vantagens	Limites	Precauções
Avaliação clínica	Fácil realização	Capacidade de reproduzir os resultados variáveis (inter- e intraobservador)	Iluminação adequada Posicionamento do indivíduo testado Padronização das escalas fotográficas
Fotografia (volume e intensidade das lesões de acne)	Fácil realização	O reflexo luminoso pode causar clarão	A qualidade depende da iluminação e do posicionamento
Imagens com fluorescência (lesões não inflamatórias de acne)	Fácil realização Específicas	A fluorescência não está correlacionada com a quantidade de <i>P. acnes</i>	A qualidade depende da iluminação e do posicionamento
Microscopia com luz polarizada (lesões inflamatórias de acne)	Acompanha o ciclo de vida de uma determinada lesão	Demorada em alguns casos Posicionamento	Calibração da cor
Sebumetria (medidas da oleosidade)	Realização simples, rápido, barato Mede o conteúdo de sebo	Efeito de saturação	Não repita as medidas no mesmo local Depende do local da face
Sebutape® (medidas da oleosidade)	Uso fácil e rápido Permite a avaliação das diferenças na atividade dos folículos sebáceos individuais Fácil interpretação	Efeito de saturação Não quantifica o conteúdo de sebo	O armazenamento afeta o tamanho e a transparência das manchas de sebo

■ Excreção de sebo

A regulação da excreção de sebo é um dos objetivos do tratamento da acne. O efeito dos medicamentos e dos cosméticos sobre a excreção de sebo pode ser quantificado pelos métodos Sebumeter® e Sebutape®.

O Sebumeter® determina a quantidade de sebo na superfície cutânea que é absorvida por uma película de plástico ou de vidro opaco. A película na extremidade do dispositivo é pressionada contra a pele durante um período de tempo definido e se torna transparente em decorrência do sebo absorvido. A transparência é determinada por fotometria porque a gordura modifica a transmissão de luz da película. O resultado é mostrado na forma de sebo/cm². Esse método possibilita apenas um valor global do sebo na superfície examinada.

O método Sebutape® utiliza fita adesiva microporosa branca que é comprimida contra a pele desengordurada. O sebo é depositado nos poros da fita, e isso faz com que pareçam transparentes na análise das imagens (Figura 23.11). Esse método avalia a taxa de excreção de sebo (área percentual de manchas de sebo produzidas por folículos na área examinada) e a distribuição de folículos sebáceos ativos (número de gotículas de sebo). Quando a aplicação de Sebutape® é repetida várias vezes durante um período de 1 h, mais sebo é coletado durante as primeiras horas em comparação com níveis menores (em platô) que são alcançados após algumas horas. A maior

quantidade inicial se origina do reservatório de sebo existente nas glândulas sebáceas (efeito reservatório), e os níveis de platô posteriores correspondem à produção real de sebo.

O Sebumeter® é mais adequado para detectar pequenas quantidades de sebo excretado. Os dois métodos mostram um efeito de saturação e não apresentam correlação linear nos extremos de quantidades de sebo.

► Conclusão

A elaboração de cosméticos se fundamenta na disponibilidade de métodos *in vivo* não invasivos para avaliar a efetividade dos cosméticos na melhora da estrutura e da elasticidade da pele, redução dos sinais de envelhecimento, melhora do tônus e lipoescultura, prevenção de lesão por exposição à luz solar etc. (Tabela 23.5). O conhecimento das vantagens e limitações, o uso correto e a interpretação apropriada dos resultados dos testes são essenciais para se explorar plenamente as informações fornecidas pelos testes. A execução apropriada das medidas exige o controle das condições ambientais no laboratório de teste, aclimação e posicionamento correto do voluntário, iluminação adequada etc.

As medidas devem fazer parte de estudos controlados, randomizados e bem projetados com poder estatístico suficiente

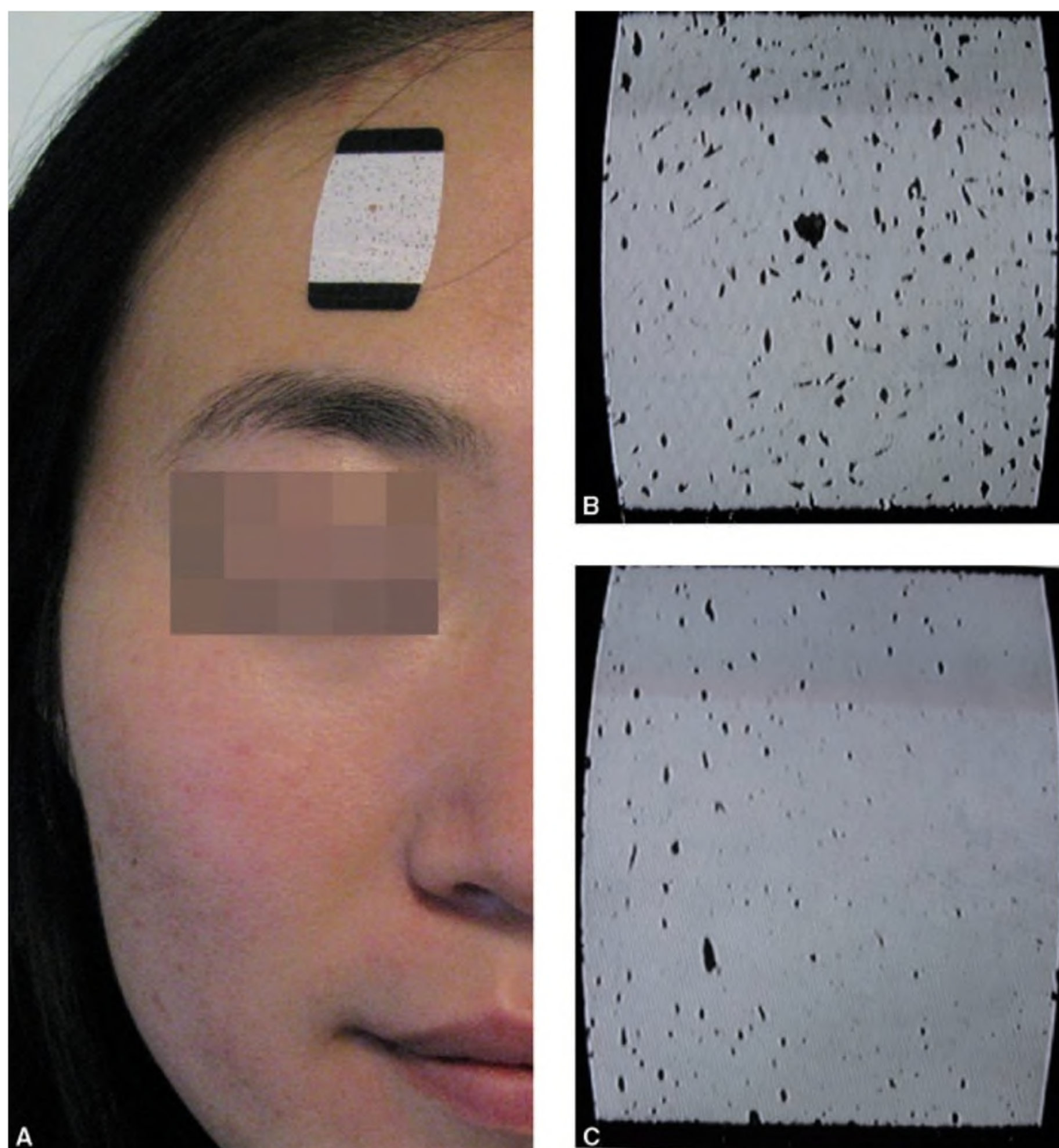


Figura 23.11 (A) O adesivo Sebutape® é aplicado sobre a pele durante 45 min. (B) A pele oleosa pode ser diferenciada da pele não oleosa por meio da contagem do número de (C) manchas oleosas (áreas escuras) em sua superfície.

Tabela 23.5 Benefícios dos cosmecêuticos: critérios de avaliação e métodos.			
Critérios de avaliação	Técnica/métodos	Instrumentos	Propósito da medida
Para todos os critérios avaliados adiante	Avaliação clínica	Especialistas usando escalas de graduação (numérica, analógica visual ou fotonumérica)	Avaliação antes e depois do uso de um dado produto
<i>Hidratação da pele</i>			
Propriedades elétricas da pele	Condutância, capacitância	Corneometer® (capacitância) DPM® (capacitância – reactância) Skicon® (condutância)	Avaliação indireta da hidratação da pele
Condutividade térmica da pele	Tranferência térmica transitória (TTT)	Hydrascan®	Método semidireto de avaliação da hidratação
Função de barreira do tecido subcutâneo	Perda transepidérmica de água (TEWL)	Evaporimeter® Tewameter®	A taxa de evaporação da água através da pele é usada como uma medida indireta da função de barreira
Capacidade de controle da água	Sorção/dessorção da água	Instrumento de aferição de condutância/capacitância	A capacidade de controle da água é usada como indicador do ressecamento cutâneo
Descamação	Avaliação da descamação por meio de discos adesivos; associada a exame visual ou análise de imagens	D-squame®, videocâmera acoplada com estereomicroscópio	Descamação da pele relacionada com ressecamento. Determina um índice de descamação
<i>Efeito antienvelhecimento</i>			
Morfologia, microestrutura e macroestrutura da pele	Videomicroscopia	Videomicroscópio (Hi-scope®), associado à análise de imagens	Quantificação das linhas do microrrelevo
	Microscopia com luz polarizada	Câmera, acoplada a análise de imagens	Análise da topografia da pele e da densidade e distribuição das rugas
	Imagens 3D com projeção ondulada (técnica de moiré)	Câmera, acoplada a análise de imagens	Avaliação da aspereza da pele, morfologia das rugas, alterações de volume (rugos, lábios, bolsas sob os olhos, linha da mandíbula)
	Microscopia confocal a laser (CLSM)	Microscópio confocal a laser: Vivascope®	Estruturas superficiais, espessura das camadas da pele, organização da junção dermoepidérmica, organização da derme papilar, processos dinâmicos (fluxo sanguíneo)
	Réplicas de silicone	Profilômetro a laser Análise de imagens	Estudos topográficos; métodos de avaliação indireta que envolvem réplicas cutâneas para medir o perfil ou a textura da pele
Propriedades viscoelásticas	Medida do torque dérmico	Dermal Torque Meter®	Avalia a rigidez da pele com um disco giratório aderido à pele
	Método de sucção	Cutometer®, Deraflex®	Avalia as propriedades viscoelásticas por meio da medida do deslocamento da pele causado por sucção
	Balistometria	Ballistometer®	Avalia a firmeza e a elasticidade da pele com base no rechaço de um peso leve pela superfície cutânea
	Medida da firmeza da pele	Reviscometer®	Analisa as características de firmeza da pele
Espessura e densidade da pele	Ultrassonografia	Aparelho de ultrassom	Revela estruturas da pele interna (epiderme, derme etc.)
Pigmentação relacionada com envelhecimento	Imagem digital com luz polarizada cruzada	Câmera com filtros de polarização	Mensuração da superfície e da intensidade das manchas
	Videomicroscopia	Videomicroscópio, acoplado com análise de imagens	Mensuração da superfície e da intensidade das manchas
	Fotografia UV	Câmera com filtro UV	Avaliação da pigmentação sob a superfície da pele
	Espectrofotometria de refletância	Espectrofotômetro de refletância	Calcula as concentrações aparentes de oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina e melanina
	Colorimetria	Colorímetro triestimulador (Chromameter®)	Mede a coloração da pele em analogia com a sensibilidade do olho humano
Proliferação de células epidérmicas	Espectroscopia de fluorescência	Espectrofotômetro (Skinscan®)	Utiliza a fluorescência do triptofano como marcador da renovação celular
<i>Redução da gordura subcutânea e lipoescultura</i>			
Gordura subcutânea	Medida da circunferência das coxas	Fita métrica	Mensuração das coxas, dos quadris e dos tornozelos com o propósito de avaliar a camada de gordura subcutânea nesses locais
	Plicometria	Plicômetro	Determina a espessura das pregas cutâneas para calcular a porcentagem de gordura corporal
	Ultrassonografia	Aparelho de ultrassonografia	Determina a espessura e as características do tecido conjuntivo
Microcirculação da pele	Fluxometria Doppler com laser	Fluxometria Doppler com laser	Estima a microcirculação sanguínea e linfática nos tecidos subcutâneos
Temperatura da pele	Termografia infravermelha	Câmera térmica infravermelha	Mede a radiação infravermelha da pele e produz um termograma que reflete a temperatura da pele e se correlaciona com o fluxo sanguíneo
Topografia da pele	Profilometria com réplicas de silicone	Projeção ondulada (técnica de moiré): Dermatop®, Facescan®, Primos® Profilômetro a laser	Analisa a topografia da pele (aspereza/maciez)
	Imagens digitais	Câmera	Avalia o aspecto de “casca de laranja” (aspereza)

(continua)

Tabela 23.5 Benefícios dos cosmecêuticos: critérios de avaliação e métodos. (Continuação)

Critérios de avaliação	Técnica/métodos	Instrumentos	Propósito da medida
<i>Proteção contra a exposição ao sol</i>			
FPS	Diretrizes apropriadas	Simulador solar e avaliação visual	Avalia a proteção contra os raios UVB
Resistência à água	Diretrizes apropriadas	Simulador solar e avaliação visual	Avalia a proteção remanescente contra os raios UVB após o banho
Fator de proteção (FP) contra UVA	Diretrizes apropriadas	Simulador solar e avaliação visual Espectrofotômetro	Avalia a proteção contra os raios UVA
Fotoestabilidade	Espectroscopia, dosagem de HPLC	Simulador solar, espectrofotômetro ou HPLC	Avalia a fotoestabilidade dos filtros solares após exposição à luz UV
Pigmentos cutâneos e coloração da pele (eritema e melanina)	Refletância	Medidor de refletância (Mexameter®, Derma Spectrometer®)	Determina índices de eritema e de melanina
	Espectroscopia de refletância	Espectrofotômetro de refletância	Calcula as concentrações aparentes de oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina e melanina
	Espectroscopia de refletância difusa (DRS)	Espectrofotômetro de refletância difusa	Calcula as concentrações aparentes de oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina e melanina
	Colorimetria	Colorímetro triestimulador (Chromameter®)	Mede a coloração da pele em analogia com a sensibilidade do olho humano
	Espectrocolorimetria	Espectrocolorímetro	Mede a coloração da pele e calcula as concentrações aparentes de a oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina e melanina
<i>Tratamento da acne</i>			
Lesões da acne	Profilometria com réplicas de silicone	Projeção ondulada (técnica de moiré) Profilômetro com <i>laser</i>	Determina o diâmetro, a altura e o número de lesões
	Fotografia com luz visível	Câmera	Avalia volume e intensidade da acne depois da conversão das imagens em picos
Lesões cutâneas não inflamatórias	Espectroscopia fluorescente	Espectroscópio fluorescente	Quantifica as lesões
Lesões cutâneas inflamatórias	Microscopia com luz polarizada	Microscópio com luz polarizada	Avalia a intensidade e a extensão do eritema e da hiperpigmentação pós-inflamatória e os poros
Secreção de sebo	Sebumetria (determinação óptica da película opalescente)	Sebumeter®	Quantifica o teor de sebo na superfície cutânea
	Fita adesiva que absorve o sebo e análise das imagens	Aplicação de Sebutape® associada a análise das imagens	Avalia o conteúdo de sebo da superfície cutânea e a distribuição dos folículos sebáceos ativos

e adesão à boa prática clínica. Quando utilizados de maneira apropriada, esses métodos têm a vantagem inegável em relação às avaliações clínicas com métodos de contagem que se baseiam em avaliação visual e tátil das propriedades da pele e que estão sujeitos à análise subjetiva do avaliador. Em contrapartida, as avaliações clínicas apresentam uma vantagem importante que é o seu aspecto multifatorial, visto que levam em conta vários parâmetros visíveis relacionados com o benefício clínico avaliado. Esse não é o caso dos métodos *in vivo* que focalizam um único parâmetro da pele. Além disso, esses métodos podem fornecer resultados objetivos e quantificáveis, contudo, efeitos estatisticamente significativos não se traduzem necessariamente em melhoras clínicas relevantes.

Métodos *in vivo* são cada vez mais importantes e utilizados em estudos de cosmecêuticos. Existe a expectativa de que os instrumentos para os métodos emergentes como técnica de imagem molecular (p. ex., espectroscopia de Raman) se tornem mais baratos e mais fáceis de usar em um futuro próximo. Além disso, as determinações dinâmicas que avaliam as alterações nas condições cutâneas se tornaram cada vez mais importantes em comparação com as determinações estáticas que avaliam as condições em um único ponto no tempo.

Bibliografia

Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):323-6.

Agache P, Black D. Stratum Corneum Dynamic Hydration Tests. In: Agache P, Humbert P, editors. *Measuring the skin*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2004. p. 153-64.

Agache PG. Twistometry Measurement of Skin Elasticity. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 319-34.

Agner T. Ultrasound A-mode Measurement of Skin Thickness. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 289-92.

Australian/New Zealand Standard™ Sunscreen products. *Evaluation and classification*; 1998.

Avram MM. Cellulite: a review of its physiology and treatment. *J Cosmet Laser Ther*. 2004;6(4):181-5.

Barel AO, Clarys B, Gabard B. *In Vivo* Evaluation of the Hydration State of the Skin: Measurements and Methods for Claim Support. In: Elsner P, Merk HF, Maibach HI, editors. *Cosmetics – Controlled efficacy studies and regulation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999. p. 57-80.

Barel AO, Clarys B. Comparison of Methods for Measurements of Transepidermal Water Loss. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 179-84.

Barel AO, Courage W, Clarys P. Suction Method for Measurements of Skin Mechanical Properties: The Cutometer®. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 335-40.

Bargo PR, Kollias N. Measurement of skin texture through polarization imaging. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):724-31.

Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Research and Technology*. 1997;3(2):126-32.

Bircher AJ. Laser Doppler Measurement of Skin Blood Flux: Variation and Validation. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 399-403.

Brancaleon L, Lin G, Kollias N. The *in vivo* fluorescence of tryptophan moieties in human skin increases with UV exposure and is a marker for epidermal proliferation. *J Invest Dermatol*. 1999;113(6):977-82.

- Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. *Br J Dermatol*. 1984;111(1):83-92.
- Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part 2: Clinical perspectives and clinical methods in the evaluation of ageing skin. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(5):323-32.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated grading scale for crow's feet. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S173-8.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated grading scale for forehead lines. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S155-60.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated grading scale for marionette lines. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S167-72.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated brow positioning grading scale. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S150-4.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated lip fullness grading scale. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S161-6.
- Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D *et al*. A validated hand grading scale. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 2:S179-83.
- Caspers PJ, Lucassen GW, Bruining HA, Puppels GJ. Automated depth-scanning confocal Raman microspectrometer for rapid *in vivo* determination of water concentration profiles in human skin. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2000;31(8-9):813-8.
- Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ. *In vivo* confocal raman microspectroscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol*. 2001;116(3):434-42.
- Colipa. Guidelines – Colipa, CTFA SA, JCLIA, CTFA – International Sun Protection Factor (SPF) Test Method. 2006; Available from: www.colipa.eu.
- Colipa. Guidelines for Evaluating Sun Product Water Resistance. 2005; Available from: www.colipa.eu.
- Colipa. Method for *in vitro* determination of UVA protection. 2011; Available from: www.colipa.eu.
- Commission Recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto (2006/647/EC), European Commission; 2006.
- Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol*. 1979;115(5):571-5.
- Corneum. In: Elsner P, Berardesca E, Maibach HI, editors. *Handbook of Skin Bioengineering*. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 205-15.
- Deflandre A, Lang G. Photostability assessment of sunscreens. Benzylidene camphor and dibenzoylmethane derivatives. *Int J Cosmet Sci*. 1988;10(2):53-62.
- Distante F, Berardesca E. Transepidermal Water Loss. In: Berardesca E, Elsner P, Wilhelm K-P, Maibach HI, editors. *Bioengineering of the skin: methods and instrumentation*. Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC Press; 1995. p. 1-4.
- Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416-8.
- Efsen J, Hansen HN, Christiansen S, Keiding J. Laser Profilometry. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 97-105.
- el-Gammal C, el-Gammal S, Pagnoni A, Kligman AM. Sebum-Absorbent Tape and Image Analysis. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 517-22.
- Elias PM. Epidermal barrier function: intercellular lamellar lipid structures, origin, composition and metabolism. *J Control Release*. 1991;15(3):199-208.
- Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol*. 1983;80 Suppl:44s-9s.
- FDA News Release August 23, 2007 – FDA Proposes New Rule for Sunscreen Products [Accessed on 11/04/2011]; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108970.htm>.
- FDA. Cosmetics. 2000 [accessed on 20/04/2011]; Available from: <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/ProductInformation/ucm127064.htm>.
- FDA. Sunscreen drug products for over-the-counter human use: Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=352>.
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S *et al*. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-70.
- Girard P, Beraud A, Sirvent A. Study of three complementary techniques for measuring cutaneous hydration *in vivo* in human subjects: NMR spectroscopy, transient thermal transfer and corneometry – application to xerotic skin and cosmetics. *Skin Res Technol*. 2000;6(4):205-13.
- Gorthi SS, Rastogi P. Fringe Projection Techniques: Whiter we are? *Opt Lasers Eng*. 2010;48(2):133-40.
- Hargens CW. Ballistometry. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 359-64.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3):298-300.
- Imhof RE, De Jesus ME, Xiao P, Ciortea LI, Berg EP. Closed-chamber transepidermal water loss measurement: microclimate, calibration and performance. *Int J Cosmet Sci*. 2009;31(2):97-118.
- International Organization for Standardization – Cosmetics. Sun protection test methods – *In vivo* determination of the sun protection factor (SPF). ISO 24444:2010; Available from: www.iso.org.
- JCIA. JAPAN Cosmetic Association standard Sun Protection Factor Test method & Japan Cosmetic Industry Association measurement standard for UVA protection efficacy, 1999.
- Jemec GB, Selvaag E, Agren M, Wulf HC. Measurement of the mechanical properties of skin with ballistometer and suction cup. *Skin Res Technol*. 2001;7(2):122-6.
- Kollias N, Stamatas GN. Optical non-invasive approaches to diagnosis of skin diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2002;7(1):64-75.
- Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J*. 2006;47(3):293-306.
- Leveque JL, Xhauflaire-Uhoda E, Pierard GE. Skin capacitance imaging, a new technique for investigating the skin surface. *Eur J Dermatol*. 2006;16(5):500-6.
- Loden M, Olsson H, Axell T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol*. 1992;126(2):137-41.
- Lucassen GW, van der Sluys WLN, van Herk JJ, Nuijs AM, Wierenga PE, Barel AO *et al*. The effectiveness of massage treatment on cellulite as monitored by ultrasound imaging. *Skin Res Technol*. 1997;3(3):154-60.
- Pande SY, Misri R. Sebumeter. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):444-6.
- Paye M, Mac-Mary S, Elkhyat A, Tarrit C, Mermet P, Humbert PH. Use of the Reviscometer for measuring cosmetics-induced skin surface effects. *Skin Res Technol*. 2007;13(4):343-9.
- Perin F, Perrier C, Pittet JC, Beau P, Schnebert S, Perrier P. Assessment of skin improvement treatment efficacy using the photograting of mechanically-accentuated macrorelief of thigh skin. *Int J Cosmet Sci*. 2000;22(2):147-56.
- Perin F, Pittet JC, Schnebert S, Perrier P, Tranquart F, Beau P. Ultrasonic assessment of variations in thickness of subcutaneous fat during the normal menstrual cycle. *Eur J Ultrasound*. 2000;11(1):7-14.
- Pierard GE. Relevance, Comparison and Validation of Techniques. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 9-14.
- Pillai S, Cornell M, Oresajo C. Epidermal barrier. In: Draeos ZD, editor. *Cosmetic dermatology*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p. 3-12.
- Pinnagoda J, Tupker RA. Measurement of the Transepidermal Water Loss. In: Serup J, Jemec BE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press; 1995. p. 173-8.
- Purdy S, de Berker D. Acne. *BMJ*. 2006;333(7575):949-53.
- Quatresooz P, Thirion L, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. The riddle of genuine skin microrelief and wrinkles. *Int J Cosmet Sci*. 2006;28(6):389-95.
- Querleux B, Cornillon C, Jolivet O, Bittoun J. Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by *in vivo* magnetic resonance imaging and spectroscopy: relationships with sex and presence of cellulite. *Skin Res Technol*. 2002;8(2):118-24.
- Querleux B. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Examination of the Epidermis *in Vivo*. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 133-9.
- Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999;113(3):293-303.
- Rawlings A, Harding C, Watkinson A, Banks J, Ackerman C, Sabin R. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(5):457-64.
- Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:43-8.
- Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci*. 2006;28(3):175-90.
- Ring EFJ. Thermal Imaging of Skin Temperature. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 457-71.

- Rona C, Berardesca E. Anti-Cellulite. In: Elsner P, Merk HF, Maibach HI, editors. *Cosmetics – Controlled efficacy studies and regulation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999. p. 167-74.
- Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(4):251-62.
- Sato J. Desquamation and the Role of Stratum Corneum Enzymes. In: Leyden JJ, Rawlings AV, editors. *Skin moisturization*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. p. 79-92.
- Schatz H, Altmeyer PJ, Kligman AM. Dry skin and scaling evaluated by d-squames and image analysis. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 153-7.
- Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Rev Biol*. 1986;115(1):84-92.
- Serup J, Blichmann C. Epidermal hydration of psoriasis plaques and the relation to scaling. Measurement of electrical conductance and transepidermal water loss. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(4):357-9.
- Shoshani D, Markovitz E, Monstrey SJ, Narins DJ. The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatol Surg*. 2008;34 Suppl 1:S85-91; discussion S.
- Smalls LK, Lee CY, Whitestone J, Kitzmiller WJ, Wickett RR, Visscher MO. Quantitative model of cellulite: three-dimensional skin surface topography, biophysical characterization, and relationship to human perception. *J Cosmet Sci*. 2005;56(2):105-20.
- Stamatas GN, Estanislao RB, Suero M, Rivera ZS, Li J, Khaiat A *et al*. Facial skin fluorescence as a marker of the skin's response to chronic environmental insults and its dependence on age. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):125-32.
- Stamatas GN, Zmudzka BZ, Kollias N, Beer JZ. Non-invasive measurements of skin pigmentation in situ. *Pigment Cell Res*. 2004;17(6):618-26.
- Tagami H, Kanamaru Y, Inoue K, Suehisa S, Inoue F, Iwatsuki K *et al*. Water sorption-desorption test of the skin *in vivo* for functional assessment of the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1982;78(5):425-8.
- Takiwaki H, Serup J. Measurements of Erythema and Melanin Indices. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 377-84.
- Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH *et al*. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol*. 2000;114(3):480-6.
- Verhaegen PD, Res EM, van Engelen A, Middelkoop E, van Zuijlen PP. A reliable, non-invasive measurement tool for anisotropy in normal skin and scar tissue. *Skin Res Technol*. 2010;16(3):325-31.
- Vexler A, Polyansky I, Gorodetsky R. Evaluation of skin viscoelasticity and anisotropy by measurement of speed of shear wave propagation with viscoelasticity skin analyzer. *J Invest Dermatol*. 1999;113(5):732-9.
- Watkinson A, Harding C, Moore A, Coan P. Water modulation of stratum corneum chymotryptic enzyme activity and desquamation. *Arch Dermatol Res*. 2001;293(9):470-6.
- Wertz PW. Stratum corneum Lipids and Water. *Exog Dermatol*. 2004;3:53-6.
- Westerhof W. CIE Colorimetry. In: Serup J, Jemec GBE, editors. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Raton: CRC Press; 1995. p. 385-97.
- Xhaufaire-Uhoda E, Loussouarn G, Haubrechts C, Leger DS, Pierard GE. Skin capacitance imaging and corneografometry. A comparative assessment of the impact of surfactants on stratum corneum. *Contact Dermatitis*. 2006;54(5):249-53.
- Xhaufaire-Uhoda E, Pierard GE. Skin capacitance imaging of acne lesions. *Skin Res Technol*. 2007;13(1):9-12.
- Xhaufaire-Uhoda E, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Skin capacitance mapping of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1261-5.
- Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2002;7(1):51-8.
- Zhang SL, Meyers CL, Subramanyan K, Hancewicz TM. Near infrared imaging for measuring and visualizing skin hydration. A comparison with visual assessment and electrical methods. *J Biomed Opt*. 2005;10(3):031107.

24

Avaliação Clínica Objetiva por Métodos de Imagem

Hélio Amante Miot

Luciane Donida Bartoli Miot

- Introdução, 244
- Fotografia digital, 244
- Ultrassonografia e técnicas interferométricas, 249
- Ressonância nuclear magnética, 250
- Colorimetria, 250
- Profilometria óptica, 251
- Histomorfometria, 253
- Laserdopplerfluxometria, 253
- Conclusão, 255
- Bibliografia, 256

► Introdução

A prática cosmiátrica envolve sentimentos e expectativas com relação ao corpo que interferem na avaliação de seus resultados, tanto dos pacientes quanto de clínicos e pesquisadores. Desse modo, tal subjetividade inerente às intervenções cosmiátricas leva ao uso de técnicas objetivas.

Outro problema da avaliação qualitativa de resultados cosmiátricos são baixas reprodutibilidade e confiabilidade das avaliações visuais pelos pesquisadores, ainda que com metodologia cega, principalmente por utilizarem escalas analógicas (p. ex., 0-10, + a ++++), ou gradações com níveis semânticos (p. ex., inalterado, melhor, pior...). Além da objetividade e da reprodutibilidade, há instrumentos que possibilitam a detecção mais precisa, identificando alterações mais recentes, ou com amostras menores, tornando ágil e viável a pesquisa clínica, assim como a investigação de subgrupos. Neste texto, abordaremos os principais métodos de imagem para a avaliação objetiva de resultados cosmiátricos, assim como suas limitações, padronizações e características técnicas.

► Fotografia digital

A fotografia digital da pele é a técnica mais adequada para avaliação de resultados cosmiátricos, já que possibilita, desde que padronizada adequadamente, a estimativa da mudança de diferentes aspectos na aparência da pele. Além disso, a avaliação fotográfica tem consonância com a percepção de melhora global, resultado desejado pelos produtos cosmiátricos.

Em geral, detectam-se as alterações fotográficas (quantitativas e qualitativas) mais tardiamente que as moleculares, fisiológicas e histológicas, o que leva alguns grupos de pesquisa a fundamentarem suas análises nestes métodos, agilizando o processo de investigação. Entretanto, a consistência das melhoras detectadas fotograficamente subsidia o sucesso do produto estudado junto ao consumidor, e, assim como os aspectos sensoriais, não deve ser negligenciado em estudos clínicos de cosmecêuticos.

Na última década, a fotografia digital suplantou quase completamente a fotografia tradicional nas mais variadas aplicações do conhecimento, disseminando seu uso e multiplicando o número de fotógrafos – e de fotografias. A pesquisa cosmiátrica beneficiou-se dessa tendência, agregando análise objetiva e quantitativa de imagens.

O baixo custo das fotos, sua durabilidade, os dispositivos de grande capacidade de armazenamento, as tecnologias de transmissão digital (Internet), o barateamento dos equipamentos fotográficos e sua portabilidade foram os grandes baluartes desse processo. A fotografia digital tornou-se documentação praticamente obrigatória nos ensaios clínicos de cosmecêuticos, em especial pela possibilidade de reanálise posterior e confecção de cópias, sem perda de qualidade.

Ao passo que o registro dermatológico tem compromisso com verossimilhança, realismo e atemporalidade, a rígida padronização da documentação fotográfica cristaliza-se como única maneira de transpor o olhar dermatológico para o observador da fotografia bidimensional e fornecer elementos suficientes para julgamento, comparação e análise quantitativa.

■ 0 equipamento fotográfico

A escolha do equipamento de registro fotográfico depende da finalidade proposta. A quantificação de distâncias, ângulos e áreas depende muito mais da padronização da captura e da resolução da imagem do que a qualidade óptica do equipamento, ou mesmo, dos sistemas de iluminação.

As câmeras fotográficas são os instrumentos mais empregados no registro da pele em ensaios clínicos e no acompanhamento de pacientes. Dá-se preferência a câmeras SLR (*single lens reflex*), com sistemas ópticos qualificados, para a documentação de detalhes como linhas finas, cicatrizes, texturas e alterações de volume.

Uma comparação entre as principais características das câmeras SLR e compactas está descrita na Tabela 24.1. Recentemente, vêm sendo produzidos aparelhos com características intermediárias entre as SLR e as compactas, que possibilitam ganho em qualidade, com mais versatilidade e menor custo.

De modo geral, a qualidade da câmera fotográfica resulta de vários fatores. Os principais são o conjunto de lentes e o sensor fotelétrico.

O sistema óptico deve ser composto por lentes de cristal preferencialmente às de acrílico. Nas câmeras SLR, as lentes são compradas avulsamente, apresentando funcionalidades diversas. Essas peças intercambiáveis chamam-se objetivas.

A fotografia cosmiátrica, pelo nível de detalhes das lesões, em geral pequenas, ou mesmo pela proximidade que se fotografa e se deseja ampliar o detalhe, exige um recurso especial, a macrofotografia. Caso se queira fotografar objetos de perto (< 2 m do objeto), devem ser utilizadas objetivas especiais chamadas *macro*, para as câmeras SLR, ou o uso da *função macro*, nas câmeras compactas.

Teoricamente, todas as fotografias dermatológicas podem ser executadas com objetivas macro que variem de 50 a 100 mm, nas câmeras SLR. Nos modelos compactos, por motivos técnicos que fogem ao escopo do texto, a variação da distância focal das lentes com valores entre 10 e 25 mm é adequada para a prática dermatológica, desde que habilitado o modo *macro*.

O *zoom* da câmera representa a capacidade de aproximação do objeto dada pela ampliação da imagem sobre o sensor. O

Tabela 24.1

Comparação das principais características entre câmeras compactas e SLR.

Crítérios	Compactas	SLR
Qualidade da imagem	Menor	Maior
Custo	Menor	Maior
Tamanho/peso	Menor	Maior
Portabilidade	Maior	Menor
Obsolescência	Maior	Menor
Durabilidade/resistência	Menor	Maior
Mudança de lentes	Não	Sim
Uso de <i>flashes</i> auxiliares	Nem sempre	Sim
Controle de parâmetros fotográficos	Menor	Maior
Tempo entre os disparos	Maior	Menor
Acopla dermatoscópio	Sim	Sim
Acopla filtros polarizadores	Não	Sim
Focagem manual	Nem sempre	Sim

modo mais eficiente de fazê-lo é por meio da movimentação do sistema óptico, que aciona o *zoom* óptico, o qual não prejudica a imagem. O *zoom* digital é um recurso computacional em que a câmera amplia os pontos luminosos projetados no centro do sensor. Essa manobra pode comprometer a qualidade da imagem final, com pequenas distorções.

Realiza-se a fotografia cosmiátrica padronizada próximo ao paciente, não sendo necessárias ampliações de *zoom* acima de 2 a 3 vezes. No mais, quando se amplia demais o *zoom*, ocorre certa dificuldade de focagem na macrofotografia; por outro lado, ele possibilita certa distância do paciente, proporcionando uma iluminação mais uniforme do *flash*. Em geral, emprega-se *zoom* de 1,5-2× nas fotografias dermatológicas. Não se recomendam lentes *close-up* para ampliar fotografias, pois distorcem a periferia das imagens.

As lentes polarizadoras circulares são recursos interessantes para destacar os relevos e contornos da superfície da pele, salientando sua topografia. Entretanto, acoplam-se apenas às câmeras SLR.

Outra característica das câmeras ligada à estrutura da objetiva é a abertura do diafragma, um índice quantificador da luz que entra na câmera para impressionar o sensor durante o tempo que o obturador fica aberto. É medida em valores *f-stop*, e valores maiores possibilitam focagens mais definidas em macrofotografias, com campo mais largo. Já os valores menores tornaram possível em um só plano, desfocando o fundo, o que pode ser interessante em certas situações.

Controlam-se a combinação da abertura do diafragma e o tempo de exposição (velocidade do obturador) automaticamente pelo fotômetro da câmera. A possibilidade de alterar manualmente a velocidade do obturador e da abertura da lente promove importantes efeitos na sensação de movimento, e na profundidade da focagem, elementos pouco utilizados na fotografia dermatológica. Geralmente, utilizam-se aberturas médias (F4-F8) e velocidades médias (1/60 s a 1/250 s) com *flash*, exceto para fotos dermatoscópicas.

Outro elemento que justifica o investimento em uma câmera digital é o tamanho do sensor. Sensores de maior superfície de captura proporcionam fotografias com poucas distorções, independentemente das resoluções empregadas. Câmeras SLR de boa qualidade têm sensores acima de 15 mm de lado. Já as compactas costumam operar com sensores abaixo de 10 mm de lado.

Além da resolução da imagem, o sensor fotográfico pode ser programado para registrar fotografias com diferentes sensibilidades à luz, chamadas ISO (International Standards Organization). O controle do ISO possibilita que se faça um balanço entre a nitidez da foto (ISO mais baixo, e mais necessidade de luz) e a granulação do colorido (ISO mais alto e menor quantidade de luz).

Em situações dermatológicas, com fotos em ambientes fechados e sob risco de tremor pelo nível de detalhamento desejado, recomenda-se a escolha de um ISO intermediário entre 100 e 400. O número de cores das fotografias digitais depende do tipo de sensor da câmera. A maioria das câmeras opera com 24 bits (> 16.000.000 cores), o que já supera a capacidade de resolução do olho humano.

A imagem digital sofre importante interferência da luz refletida pelo objeto, de modo que as lesões fotografadas sob a luz fluorescente apresentam cores menos vivas que as fotografadas sob a luz direta do sol ao meio-dia. O uso sistemático do *flash* reduz essa interferência, pois representa uma fonte de luz

policromática (branca) de alta intensidade, sendo recomendado em todas as fotografias dermatológicas.

Em geral, há três tipos básicos de *flash*, os incorporados às câmeras, os direcionais, os anelares e os gemelares. Como a fotografia beneficia-se do uso de *flashes* e diferentes modalidades oferecem diferentes *performances* intransponíveis, a escolha do tipo de *flash* depende da demanda fotográfica (Tabela 24.2).

Normalmente, as câmeras SLR possibilitam a utilização de todos os tipos de *flash* (compatíveis com a marca) e apresentam a leitura do fotômetro por meio da lente da câmera (iTTL). Poucas câmeras compactas têm o dispositivo de fixação do *flash hot shoe*.

Os *flashes* incorporados das câmeras compactas são, geralmente, projetados para fotografias a certa distância (2 a 8 m); portanto, há macrofotografias com hipereposição ao *flash*. Caso a câmera não tenha um controle manual de intensidade, recomenda-se a obstrução da saída da luz do *flash* por um material semitransparente como micropore, durante as macrofotografias dermatológicas.

Os controles manuais da intensidade do *flash*, frente à abertura e à velocidade do obturador, são possíveis a partir de tabelas dedicadas. Entretanto, o advento dos *flashes* TTL reduziu a necessidade dessas manobras na prática dermatológica.

Apesar da intensidade do *flash*, a imagem dermatológica ainda sofre alguma interferência da iluminação externa, e isso pode ser corrigido pelo controle do balanço de branco, ou *white balance*, regulado na câmera para dias ensolarados, nublados, luz incandescente, luz fluorescente, ou, para uma configuração personalizada a partir da focagem de um objeto branco naquele ambiente, em geral, uma folha de papel.

O controle da luz é essencial para a reprodutibilidade das imagens. Focos de iluminação fixa dispensam o uso de *flashes*, com níveis comparáveis de luz para todas as imagens. É elementar o controle de posicionamento, intensidade, direciona-

Tabela 24.2 Principais características dos diferentes tipos de *flash*.

Tipo de <i>flash</i>	Vantagens	Desvantagens
Incorporado à câmera	Sem custo adicional à aquisição Sinergismo com o fotômetro Alimentado pela bateria da câmera	Pouco controle de intensidade e direção Sombra em imagens com relevo Iluminação assimétrica Inadequado para cavidades
Direcional	Possibilidade de angulação e rebatimento da luz Controle da intensidade da luz Integração com fotômetro (iTTL)	Alimentação por pilhas Ocupa espaço Inadequado para cavidades Precisa ser compatível com a câmera Câmera precisa ter <i>hot shoe</i>
Anelar	Possibilidade de ativação assimétrica dos lados (efeito tridimensional) Adequado para cavidades Controle da intensidade da luz Integração com fotômetro (iTTL)	Alimentação por pilhas Ocupa espaço Precisa ser compatível com a câmera Câmera precisa ter <i>hot shoe</i>
Gemelar	Possibilidade de angulação bilateral Possibilidade de efeitos tridimensionais Adequado para cavidades Controle da intensidade da luz Integração com fotômetro (iTTL)	Alimentação por pilhas Ocupa espaço Precisa ser compatível com a câmera Câmera precisa ter <i>hot shoe</i>

mento e vida útil das lâmpadas durante o projeto fotográfico. Ainda, focos de luzes “frias” interferem no registro de tons avermelhados da imagem, confirmando a necessidade de controle do *white balance*.

Recomendam-se tripés fixadores da câmera no processo de padronização da distância e enquadramento. Desde que haja uniformidade de fundo e de luminosidade ambiente, as imagens tornam-se suficientemente reproduzíveis.

Todos esses elementos relacionados com a qualidade das imagens desestimulam dispositivos de registro de imagem como *webcams*, filmadoras, celulares e *smartphones* na pesquisa científica cosmiátrica, apesar de já demonstrada a utilidade para diagnóstico a distância em sistemas de teledermatologia.

A melhor documentação fotográfica resulta do investimento em conhecimento e treino. Em geral, câmeras fotográficas diferentes resultam em imagens diferentes do mesmo objeto, e o seu domínio técnico requer uma aprendizagem que pode exigir mais de 300 fotos. O retardo nesse treinamento é um dos principais obstáculos ao desenvolvimento pessoal como fotógrafo.

Finalidades específicas, como a fotografia dermatoscópica, a fotografia microscópica (histopatológica) ou a profilométrica, demandam câmeras adaptadas para esses aparelhos. Nesses casos, a padronização de distância, iluminação e resolução é mais factível, porém não menos importante.

■ Aspectos tecnológicos das imagens digitais

As imagens digitais são compostas por unidades elementares de cor chamadas *pixels*, e o número total delas em uma fotografia digital determina a *resolução da imagem*, geralmente medida em *megapixels* (10^6 *pixels*). A imutabilidade das intensidades de cor e a posição dos *pixels* tornam possível sua mensuração em imagens digitais. Padronizados posições, distâncias e enquadramentos para sua captura, desde que se tenha um referencial de tamanho real na foto (p. ex., uma régua), e a curvatura do objeto não interfira na escala de medidas, estima-se com precisão a distância entre *pixels*, ângulo entre estruturas e áreas de superfícies. A escolha das resoluções das imagens deve prever tais necessidades.

A notação para a resolução é dada em função do número de *pixels* que compõem cada lado da imagem. Dessa forma, uma resolução de 800×600 resultaria em 0,48 mpx. Apesar de a percepção de que o aumento do número de *pixels* de uma imagem leva ao aumento da sua qualidade geral, isso não é um elemento verdadeiro.

A resolução da imagem pode ser definida na câmera, recomendando-se às fotografias dermatológicas um valor entre 1,5 e 3,0 megapixels. A exceção fica com as fotografias que se sabe, *a priori*, que deverão ser recortadas, como as cirúrgicas (campo operatório) e as dermatopediátricas, em que não se pode aproximar demais dos objetos. Nesses casos, capturam-se fotografias com 3 a 5 megapixels porque o recorte irá sacrificar uma quantidade significativa de *pixels*.

Outro elemento importante na concepção da resolução das imagens é a densidade dos pontos nos diferentes sistemas de apresentação, que se chama DPI (*dots per inch*), ou pontos em uma polegada (2,54 cm). A resolução do olho humano não ultrapassa 360 dpi, e, por isso, solicita-se a maioria das fotografias impressas em periódicos médicos em 300 dpi.

Um estudo controlado não demonstrou diferença na impressão de fotografias de lesões cutâneas com densidade de

pontos de 200 ou 300 dpi (pontos por polegada). A confecção de pôsteres ou painéis pode ser menos rigorosa (150 dpi) em relação às necessidades de altas resoluções, pela distância a se realizar sua leitura.

Dessa forma, resolução, densidade de pontos, tamanho final da exposição e finalidade de uso são elementos que o fotógrafo deve considerar antes da captura da imagem. A edição posterior da imagem (p. ex., brilho, contraste, saturação) é possível, mas, pela natureza modificadora dos *pixels* originais, deve ser evitada, a fim de não comprometer a reputação do estudo.

■ Aspectos técnicos da fotografia dermatológica

Na cosmiatria, a fotografia tem como objetivo principal o registro plástico objetivo, real e verossímil, sendo que, para tanto, convém ater-se a aspectos de padronização do processo de captura, para que suas fotos sejam comparáveis e demonstrem o real aspecto das imagens documentadas.

A fotografia inicia-se antes do disparo da câmera e o planejamento cuidadoso dos parâmetros fotográficos é o primeiro passo para a documentação de qualidade.

A luminosidade do ambiente deve ser controlada, e convém não posicionar o paciente onde a luz incide assimétrica ou lateralmente. Do mesmo modo, deve-se evitar a luz direta do sol, não apenas pela variação de sua intensidade durante as horas do dia, como pelo efeito de sombra que a abertura da janela inflige. Quando o fechamento das cortinas ou persianas não for possível, é preciso posicionar o paciente na parede contralateral à janela.

Elementos secundários, como joias, bijuterias, adornos em geral, maquiagem, esmalte, batom, vestimentas e até o cabelo (no qual se utiliza uma touca), devem ser removidos do campo da foto, assim como convém usar um campo monocromático opaco como fundo de imagem – em geral, feltro azul ou preto. A oleosidade da pele promove reflexo na luz do *flash*, e, desde que não seja parte essencial do quadro, deve ser minimizada com a limpeza ou o desengorduramento com álcool. Pelos representam outro elemento secundário indesejável das fotografias, instituindo brilho, reflexo do *flash* e ofuscando as lesões subjacentes. Quando o pentear ou o corte não forem possíveis, o foco manual e o *flash* rebatido para o teto podem ser úteis.

As fotografias do couro cabeludo enfrentam grande dificuldade, devendo-se abordar o paciente de forma axial, com *flash* rebatido para o teto. Convém a cor, o comprimento e o penteado do paciente ser reproduzíveis.

O paciente deve, sempre que possível, ser abordado em posição anatômica de repouso, sem hiperextensão ou mímica facial, pois oferece uma perspectiva mais natural ao exame clínico. A Figura 24.1 apresenta dois enquadramentos adequados para a avaliação facial frontal e oblíqua, além de imagem de detalhe da pele. Fotografias de perfil completo valorizam, principalmente, a região parotídea, que em, geral, não está relacionada com a cosmiatria, e por isso, não é tão comum sua utilização.

Recomenda-se que se faça mais de uma foto por sessão, a fim de haver menos prejuízos caso ocorram focagem, iluminação, enquadramento ruins, ou movimentação do paciente (p. ex., piscar de olhos).

Além da quantificação direta, foram estipuladas escalas fotográficas (semiquantitativas) para a avaliação de parâmetros como fotoenvelhecimento, calvície, rugas de expressão, celulite, brilho da pele e melasma. O treinamento adequado dos

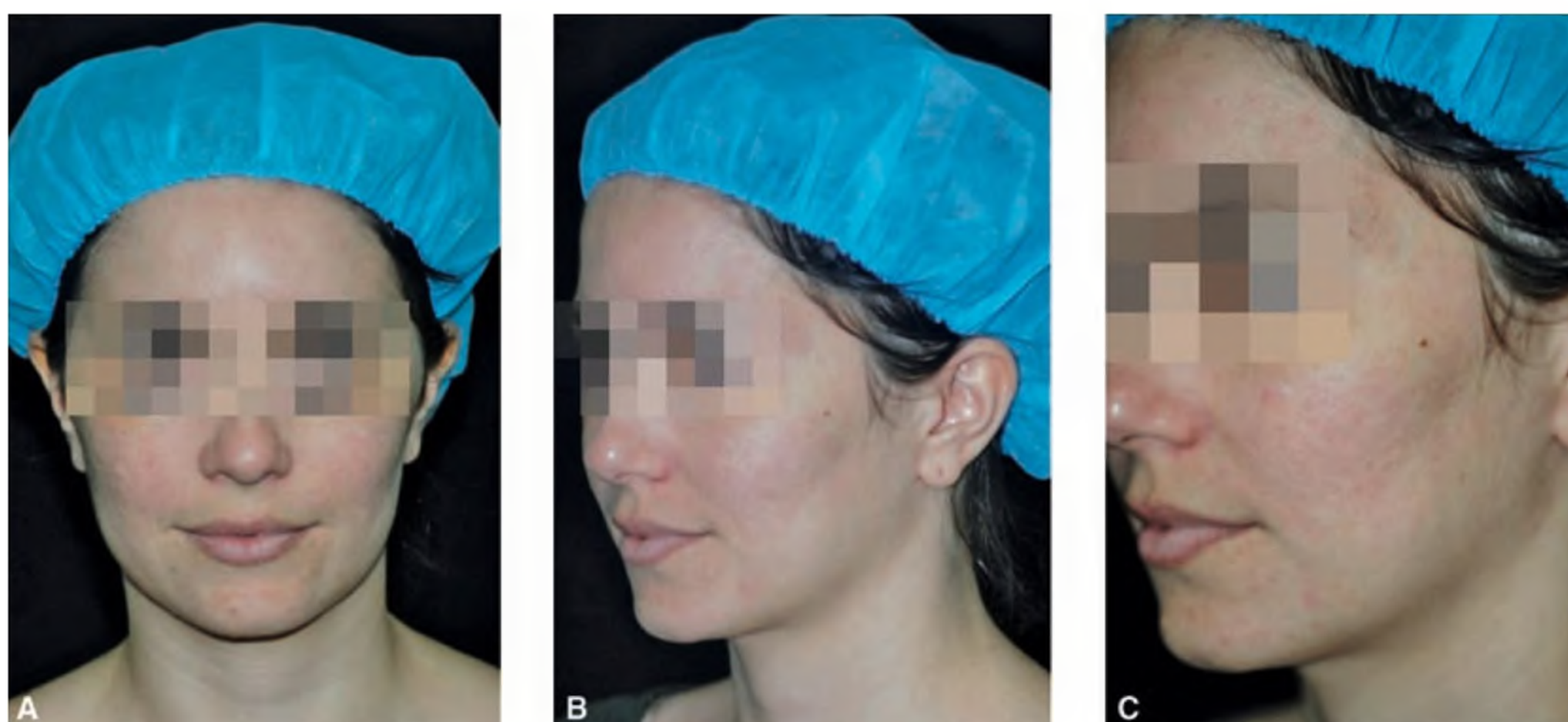


Figura 24.1 Enquadramentos padronizados: (A) Frontal, (B) oblíquo, (C) detalhe da região periorbital.

avaliadores a partir dessas escalas possibilita alta reprodutibilidade e satisfatória precisão dos resultados.

Há sistemas comerciais fotográficos dedicados à fotografia dermatológica padronizada, como fixadores de distância e de enquadramento, que, às vezes, empregam caixas fechadas para isolar o sistema da luz ambiente. Comercializa-se a maioria deles com sistemas de análise de imagem incorporados, como contagem de poros, rugas, fluorescências e oleosidade. A grande vantagem desses sistemas é a reprodutibilidade das imagens e a calibração dos sistemas ópticos para o tipo de foto padronizada. A desvantagem do uso dessas estratégias é a menor flexibilidade desses sistemas para documentações alternativas, como fotos extrafaciais, ângulos diferentes dos permitidos ou avaliação simultânea de diferentes áreas corporais.

■ Outras modalidades fotográficas

A documentação fotográfica armazena as informações sobre a qualidade e a quantidade de luz visível que se projeta sobre o sensor fotelétrico da câmera.

Filmagens são pouco empregadas em pesquisa cosmiátrica. Entretanto, são capazes de documentar fenômenos que se modificam com o tempo, como rugas dinâmicas, espasmos, abertura dos olhos e efeitos tensores imediatos. Os filmes podem ser, ainda, utilizados na escolha de melhor enquadramento, perfil ou expressão em uma exposição prolongada. Filmadoras costumam utilizar sensores do tipo CMOS, bastante sensíveis a contrastes, porém o principal inconveniente é a resolução limitada da maioria das filmadoras em até 2 mpx (FullHD).

A partir de técnicas combinadas de captura e de reconstrução por *softwares* específicos, a fotografia tridimensional (3D) possibilita uma percepção volumétrica das estruturas, em vez da planificação produzida pelas técnicas fotográficas convencionais. Detalhes da superfície da pele não são representados com fidelidade pela maioria dos sistemas, entretanto, a estimativa de sustentação (p. ex., flacidez cervical), de simetria de estruturas volumétricas (p. ex., as proeminências masseterianas) e reconstruções cirúrgicas complexas são passíveis de planejamento e avaliação a partir dessa tecnologia.

Na dermatologia, basicamente é empregada na avaliação de contornos corporais, estimativa de depósitos de gordura, lipodistrofia ginoide, preenchedores volumétricos, hipertrofias

musculares, volume labial, flacidez, lipoaspiração e cirurgia estética. Cálculos de volume e ângulos das estruturas estudadas são possíveis a partir de *softwares* de análise de imagem, a partir das relações fixas entre os *voxels* que compõem a imagem. Já há sistemas fotográficos comerciais que dispõem da reconstrução 3D de imagens para uso em consultório e pesquisa. Nesses casos, a padronização do posicionamento e do enquadramento são primordiais para a reprodutibilidade e a análise das imagens.

A tecnologia 3D não deve ser confundida com as fotografias de 360°, que podem ser construídas a partir de séries de imagens circunferenciais voltadas para uma estrutura central. Nesses casos, há a composição da continuidade das faces da imagem, mas não da sua tridimensionalidade, permanecendo, como resultado, a projeção planificada de estruturas contínuas.

O sensor das câmeras fotográficas digitais tem filtros para bloquear a radiação ultravioleta (UV). Caso ele seja removido, ou mesmo substituído por um filtro de luz visível, pode-se documentar o reflexo da radiação ultravioleta na pele. As fontes externas de ultravioleta são necessárias para amplificar esse efeito.

A epiderme, em função da melanina, absorve grande quantidade da radiação ultravioleta incidente, porém a derme é fortemente reflexiva. Dessa maneira, a fotografia ultravioleta revela-se particularmente útil para delimitar a homogeneidade da distribuição de melanina na epiderme.

No fotoenvelhecimento e no melasma, essa modalidade de fotografia delimita e conta o número de efélides, lentigos, hipocromias, equimoses e lesões do melasma. Em geral, quanto mais intenso o bloqueio da reflexão dérmica da radiação ultravioleta, maior a quantidade de pigmento melânico na epiderme, no entanto, sem representar maior refratariedade ao tratamento.

Como o melasma é uma afecção eminentemente epidérmica, e a derme reflete competentemente a radiação ultravioleta incidente, a fotografia ultravioleta ou a luz de Wood não se prestam a estimar a profundidade do pigmento na derme. Nas lesões hipoacrômicas, a fotografia UV ou a fotografia da fluorescência luminosa provocada pela luz de Wood são úteis na delimitação das lesões (Figura 24.2).

Deve-se diferenciar a fotografia UV das que registram a fluorescência promovida pelo UV, conforme ocorre nas porfirinas produzidas nos folículos sebáceos de pacientes com pele

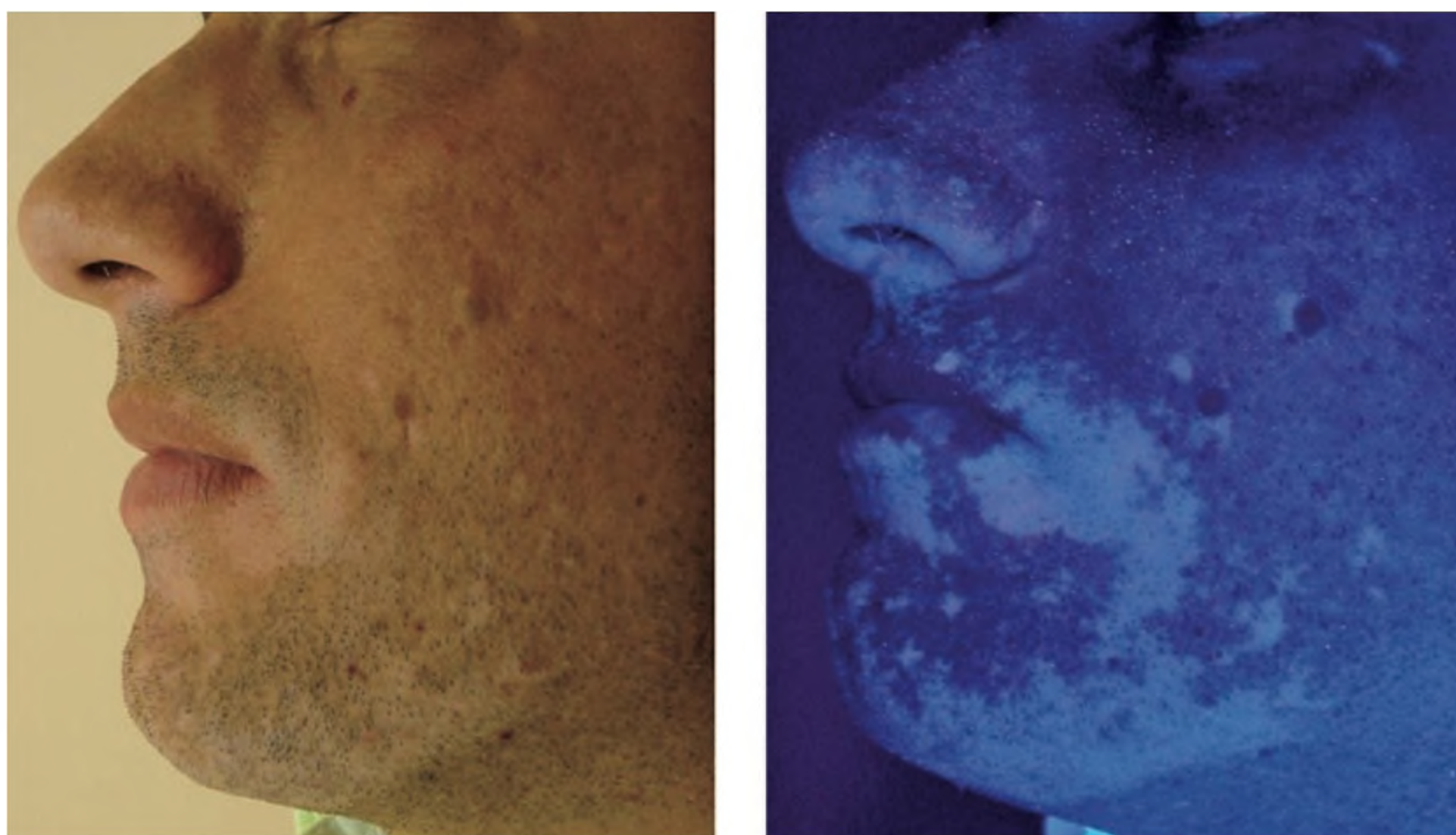


Figura 24.2 Destaque de hipocromias faciais (máculas brancas) e fluorescência folicular na região nasal (avermelhado) após fotografia sob luz de Wood.

oleosa, sendo a fluorescência proporcional à oleosidade. Outra situação acontece quando se aplicam substâncias que levam à síntese de porfirinas sobre neoplasias epiteliais, como o carcinoma basocelular e as queratoses actínicas. Nesses casos, a radiação UV promove a emissão de luz visível, que pode ser documentada por câmeras convencionais, sem a iluminação do *flash* (Figuras 24.3 e 24.4).

Assim como na fotografia UV, a adaptação de sensores fotolétricos protegidos por filtros para luz visível e UV possibilita a fotografia da irradiação infravermelha (IV) reflexiva ou irradiada pela pele. Todo corpo animado irradia IV cujo comprimento de onda é inversamente proporcional a sua temperatura. Por isso, chama-se também a fotografia IV de maiores comprimentos de onda *termografia*.

A termografia cutânea é de especial utilidade na identificação do eritema, vascularização e inflamação, pelo aumento (ou redução) da temperatura irradiada por esses fenômenos. Rosácea, eczema, carcinoma basocelular, melanoma, câncer de mama, traumatismos, insuficiência arterial, identificação de vasos na profundidade do tecido, edema, abscessos, inflamação em tendões e articulações são situações em que a temperatura se eleva 2 a 3°C em relação ao tecido circunjacente, tornando possível sua detecção.

Há diferentes aparelhos para detecção da radiação IV, como os termobolômetros, que identificam a irradiação instantânea de IV e convertem para uma escala de cores, geralmente variando do azul (mais frio) ao vermelho ou amarelo-claro (mais quente).

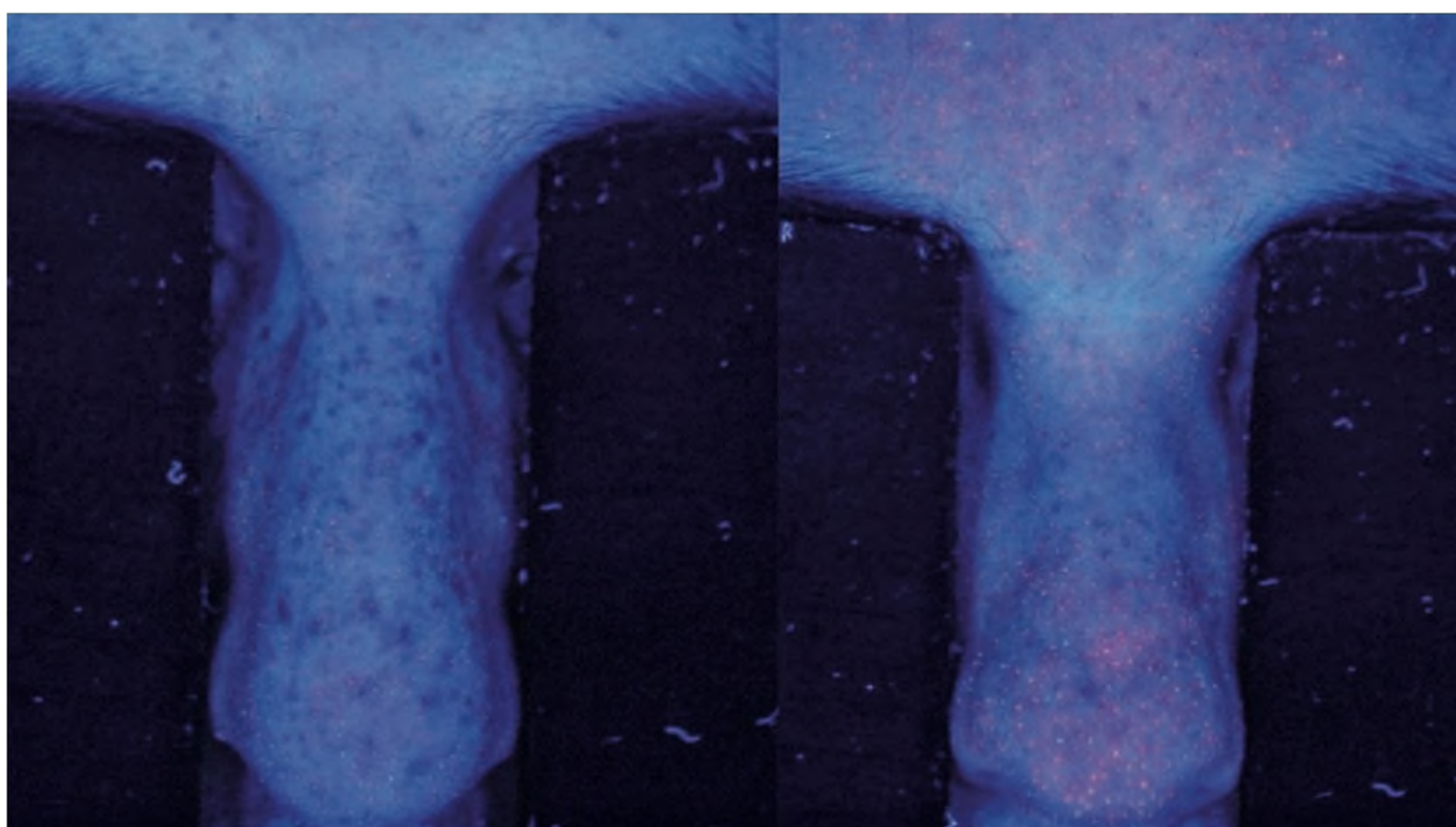


Figura 24.3 Fluorescência avermelhada nos orifícios foliculares do dorso nasal de dois voluntários, sob iluminação com a luz de Wood. Note, ainda, a saliência dos lentigos faciais.

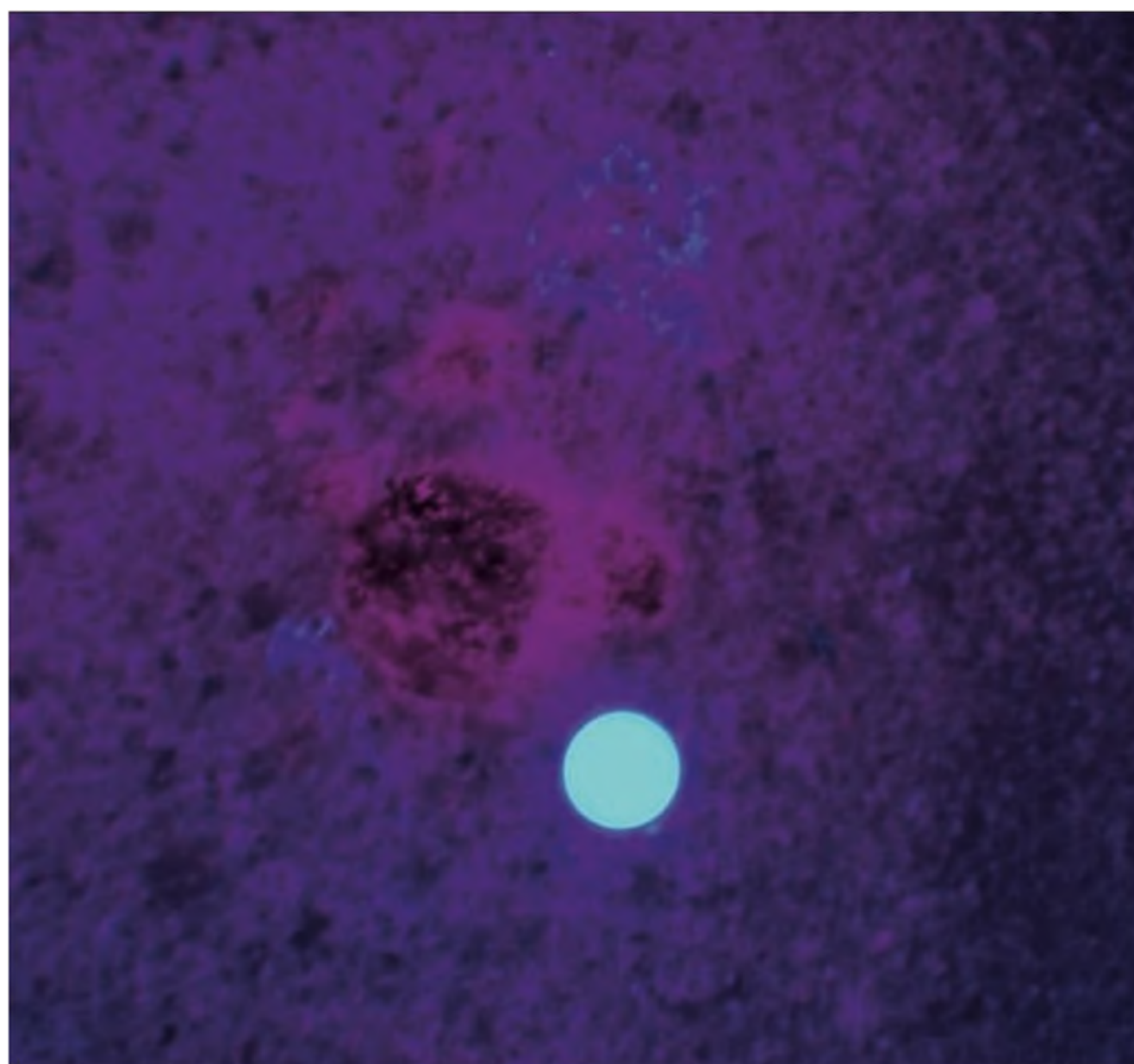


Figura 24.4 Fotodiagnóstico da extensão das margens de carcinoma basocelular superficial (vermelho) tratado pelo metilaminolevulinato, sob iluminação com a luz de Wood.

Devido à continuidade dos tecidos, tende-se à equivalência da temperatura de uma região que se dissipa por condução, causando ruído na leitura direta. Para tal, a refrigeração da superfície da pele com gelo, água fria ou nitrogênio líquido, reduzindo em até 10°C a temperatura, depois, captando

o processo de reaquecimento, facilita a discriminação das estruturas, pois tecidos mais vascularizados se aquecem mais rapidamente. Por fim, padronização da posição, controle do ambiente, repouso, imobilidade e tempo de observação são elementares na composição de curvas térmicas com confiabilidade.

► Ultrassonografia e técnicas interferométricas

A aplicação básica da ultrassonografia na pesquisa cosmiátrica ocorre, principalmente, na estimativa não invasiva da espessura da pele (derme + epiderme) e sua ecogenicidade. É também empregada na avaliação evolutiva de placas de esclerodermia e psoríase, porém, recentemente, equipamentos de alta resolução têm sido usados para a avaliação da espessura de neoplasias epiteliais, como os carcinomas basocelular e espinocelular, além de melanoma.

A espessura total da pele depende de idade, condições intrínsecas (p. ex., diabetes, osteoporose), fenômenos exógenos (p. ex., fotoexposição e tabagismo) e medicamentos, como os corticosteroides. A ultrassonografia no modo A (unidimensional) ou B (bidimensional) estima com precisão a espessura da pele e é utilizada como parâmetro de medida em tratamentos com tal finalidade (Figura 24.5).

De modo geral, exames que empregam frequências maiores que 20 MHz (alta resolução) conseguem precisão da ordem de décimos de milímetro, contribuindo para a avaliação pré-

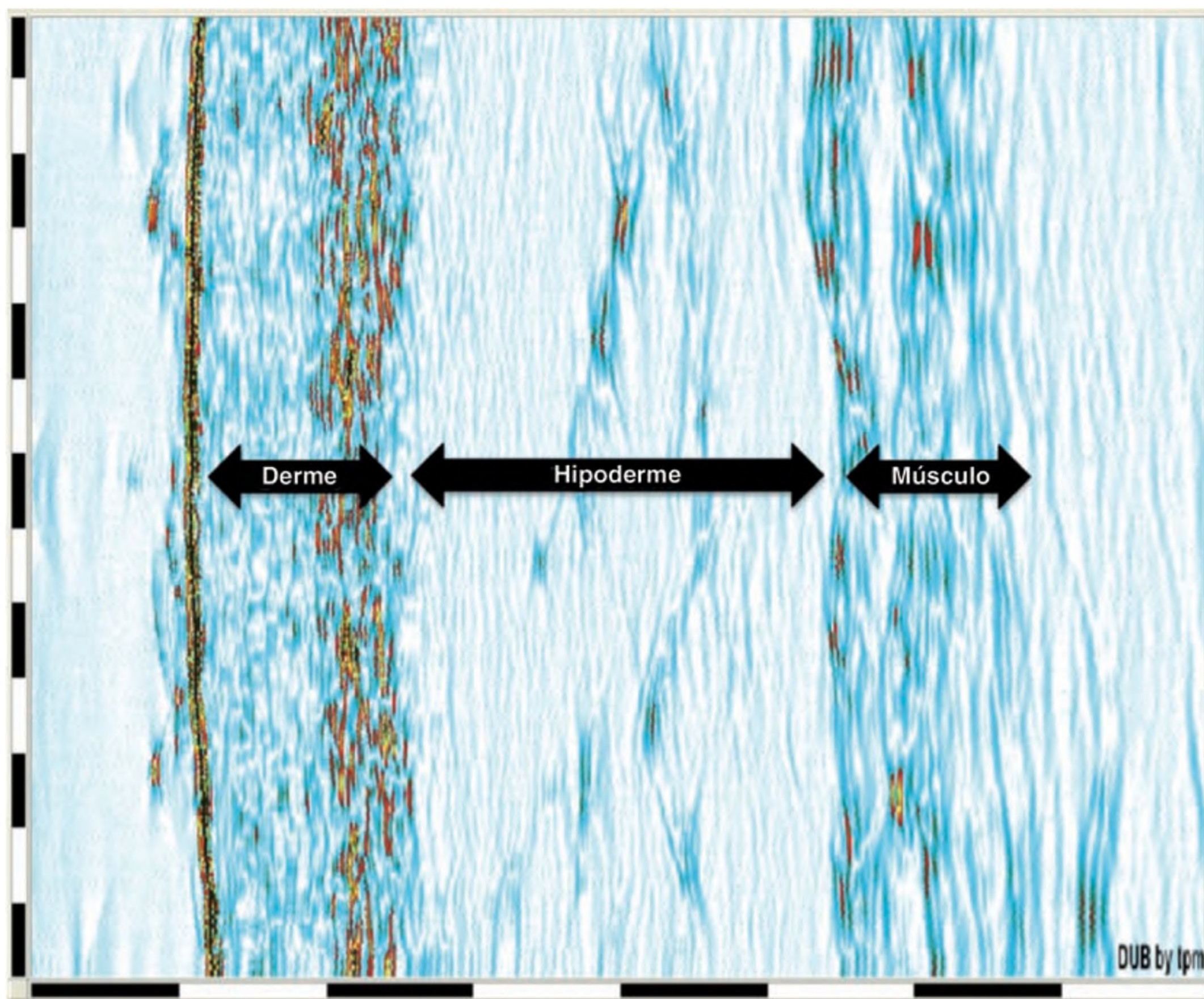


Figura 24.5 Imagem ultrassonográfica cutânea da face por meio de sonda de 22 MHz – DUB® – USB, SkinScanne, Germany. Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.

operatória de neoplasias e, junto com o estudo por Doppler colorido, estimam o aumento da vascularização e, portanto, o potencial de metástases. Equipamentos que operam na faixa dos 75 e 100 MHz apresentam correlação extremamente alta com as medidas histológicas, porém se limitam a estudar profundidades abaixo de 2 a 3 mm.

A ecogenicidade dérmica altera-se com a idade e isso também pode ser avaliado por aparelhos de alta resolução. Observa-se a formação de uma faixa subepidérmica de baixa ecogenicidade que representa o colágeno degradado (elastose solar). A espessura e a ecogenicidade dessa área são indícios de fotoenvelhecimento que se alteram, por exemplo, após tratamento com *laser* de CO₂ ablativo. A razão da ecogenicidade da derme superficial com a derme profunda guarda alta correlação com a idade dos indivíduos, podendo ser empregada no resultado de estudos cosmiátricos para esse fim.

A ultrassonografia de alta resolução pode ainda ser empregada no acompanhamento evolutivo e quantitativo de preenchimentos cutâneos. Por fim, a ultrassonografia da pele é um exame dinâmico e extremamente dependente da experiência do examinador. É importante a padronização da topografia e da frequência dos equipamentos utilizados, preferencialmente avaliados pelo mesmo examinador, para a obtenção de valores fidedignos e reprodutíveis.

Conforme descrito anteriormente, o emprego de ondas de maiores frequências possibilita maior nível de resolução, porém apresenta menor penetrância no tecido. O emprego de ondas eletromagnéticas com frequência na faixa do infravermelho, ultravioleta, ou ainda menores, projetadas na pele e analisadas segundo seus padrões de interferometria, torna possível a reconstrução digital de imagens bi ou tridimensionais, sagitais ou transversais, de alta resolução (1 a 3 micra), principalmente da epiderme e da derme superficial de modo não invasivo, *in vivo* e em tempo real.

Esse princípio fundamenta a tomografia de coerência óptica e a microscopia confocal na pesquisa dermatológica. Inicialmente, esses sistemas foram idealizados para a avaliação da epiderme e suas alterações em doenças inflamatórias, como a psoríase, além do emprego na avaliação diagnóstica e morfológica de neoplasias epiteliais, como o carcinoma basocelular e o melanoma.

Posteriormente, diversas outras aplicações vêm sendo concebidas para essas técnicas de imagem. O comportamento de queratinócitos, edema, espessura e densidade da lâmina ungueal, espessura do epitélio e da camada córnea, hidratação de cicatrizes, vasodilatação e dinâmica da penetração de fármacos tópicos pode ser avaliado por essas técnicas, cujo uso ainda está em franco crescimento.

► Ressonância nuclear magnética

A principal aplicação da ressonância nuclear magnética (RNM) na cosmiatria reside na possibilidade de estudar anatomicamente as estruturas da pele, em especial, o subcutâneo, como deposição de gordura, níveis de acometimento, distribuição dos septos e sua relação com o contorno corporal. Equipamentos de alta resolução podem atingir precisões da ordem de 0,25 milímetro e explorar derme, epiderme, glândulas sebáceas e o tecido subcutâneo, sob orientação sagital (paralela aos septos) ou coronal (transversal aos septos).

Alguns estudos empregam a RNM para avaliação metabólica de tecidos, fisiopatológica e da dinâmica de fármacos na lipodistrofia ginoide e gordura localizada. Emulsões e hidratantes apresentam forte sinal à RNM e possibilitam a investigação de sua cinética absorptiva.

Camadas mais espessas de gordura foram encontradas em mulheres com lipodistrofia ginoide. Septos fibrosos e espessos são proeminentes sob as áreas com depressão cutânea e especialmente visualizados no sinal de T2. O uso de marcadores externos (p. ex., pequenos objetos de acrílico ou parafina) durante o exame cria uma referência precisa da relação clínica com a alteração tecidual subjacente, em especial porque a lipodistrofia não é facilmente identificada com o paciente em decúbito.

A avaliação da espessura da derme também pode ser realizada por RNM, mas, devido ao custo e à logística de exame, prefere-se a ultrassonografia de alta resolução.

Desde que definidos os cortes e as orientações, além dos parâmetros envolvidos e tipos de sinal, as imagens podem ser avaliadas por examinadores “cegos” quanto aos grupos de tratamento. Assegura-se a repetitividade do exame pela padronização da posição de entrada no equipamento, porém ele deve ser realizado preferencialmente nos mesmos horários dos dias para não sofrer interferência do sinal de partes moles, em razão de estados de desidratação ou estase.

► Colorimetria

Realiza-se a mensuração da intensidade e a qualidade de cor de um objeto pela colorimetria, a qual avalia a luz transmitida (absorimetria) ou refletida (reflectância). Os estudos cosmiátricos utilizam colorímetros de reflectância e mexâmetros para a avaliação da cor da pele.

A cor da pele humana normal é, principalmente, influenciada pela produção de melanina na epiderme. No entanto, pigmentos exógenos amarelos, os carotenoides, assim como o vermelho endógeno, dado pela hemoglobina oxigenada nos capilares da derme, e o azul endógeno, decorrente da hemoglobina reduzida nas vênulas, contribuem também para a coloração da pele. Chama-se pigmentação constitucional a cor da pele não afetada pela radiação solar; é uma constituição étnica que se correlaciona inversamente com o risco de neoplasias e associa-se a fenótipos étnicos. Já a pigmentação facultativa é a que ocorre nas áreas fotoexpostas e varia com o bronzeamento da pele. A diferença entre as duas cores representa a capacidade de pigmentação do indivíduo, o que se correlaciona com a classificação de seu fotótipo (Fitzpatrick) em quatro níveis.

Características colorimétricas da pele como palidez, cianose e rubor podem estar relacionadas com estereótipos que evocam conceitos e sentimentos. Além disso, a cor da pele é também uma referência étnica. Como a subjetividade desses parâmetros sofre interferências do avaliador, o estudo quantitativo da coloração da pele pode oferecer dados importantes na pesquisa cosmiátrica. Melasma é a dermatose mais investigada na pesquisa colorimétrica, porém a rosácea, o vitiligo, a psoríase e os eczemas, além de estudos sobre fotoproteção e testes de contato, beneficiam-se da colorimetria.

A indústria cosmética depende da colorimetria para o desenvolvimento de seus produtos (p. ex., bases, batons, tinturas e esmaltes), assim como a análise do efeito final quando aplicado sobre a pele, unhas e cabelos. Para tal medida, ilumina-se a superfície limpa de um espécime de maneira padro-

nizada, com uma ou mais fontes monocromáticas (geralmente vermelho, verde e azul) de diferentes intensidades, e capta-se seu reflexo por um fotômetro, proporcionando uma curva colorimétrica para o espécime.

Colorímetros de superfície são sistemas precisos que empregam sondas fechadas, abrigadas da iluminação externa e que devem ser calibrados para superfícies brancas. Não convém pressionar as sondas na superfície da pele, a fim de não infligir isquemia na região, e a temperatura ambiente deve ser controlada.

Em geral, os modelos de três estímulos utilizam o sistema de cor $L^*a^*b^*$ (CIELAB), que projeta três coordenadas para a representação tridimensional e contínua de todas as cores. Enquanto isso, o sistema RGB, que opera em televisores, monitores e projetores, consiste em uma representação discreta e bastante limitada para a pesquisa, apesar de superar a capacidade de discriminação do olho humano.

Nos sistemas $L^*a^*b^*$, clinicamente, representa-se melhor o eritema pelo canal a^* (vermelho-verde). A pigmentação melânica é proporcional à redução do canal L^* (luminância) e ao aumento do canal b^* (amarelo-azul).

Estima-se o eritema cutâneo de modo sensível e preciso a partir das variações do vetor a^* (Δa^*), que é linearmente associado à dosimetria ultravioleta em estudos de dose eritematosa mínima, na determinação do fator de proteção solar, ou às concentrações de lauril sulfato de sódio, em estudos de irritação da pele por detergentes. A pigmentação constitucional ou facultativa pode ser avaliada também pelo ângulo tipológico individual (ITA°), representado pela fórmula: $ITA^\circ = \arctg \{[(L^*-50)/b^*] \times 180/\pi\}$, em que, quanto maior o ângulo, mais clara é a pele. O ITA° correlaciona-se satisfatoriamente com a classificação de Fitzpatrick (Tabela 24.3 e Figura 24.6).

O uso de escalas visuais de cor é eficiente, portátil e de baixo custo para estimativa colorimétrica, porém limita ainda mais a precisão do número de cores investigadas.

Há sistemas colorimétricos baseados em câmeras fotográficas digitais que se prestam satisfatoriamente à avaliação de eritema e intensidade de pigmentação da pele. Sua principal limitação é a fonte de luz e variações da velocidade do obturador e da abertura do diafragma.

Mexâmetros são sistemas que utilizam uma única fonte monocromática, para medir intensidades de refletâncias de superfícies. Não oferecem valores colorimétricos, mas índices de eritema e melanina da superfície e seus resultados são, clinicamente, bastante intuitivos.

► **Profilometria óptica**

A superfície da pele é formada por sulcos (linhas) e saliências de vários tamanhos e profundidades. Tais irregularida-

Tabela 24.3 Classificação do fotótipo, de acordo com o ângulo tipológico individual (ITA°).		
Fotótipo	Característica clínica	ITA°
I	Muito claro	56°-90°
II	Claro	42°-55°
III	Intermediário	29°-41°
IV	Bronzeado	11°-28°
V	Escuro	< 11°

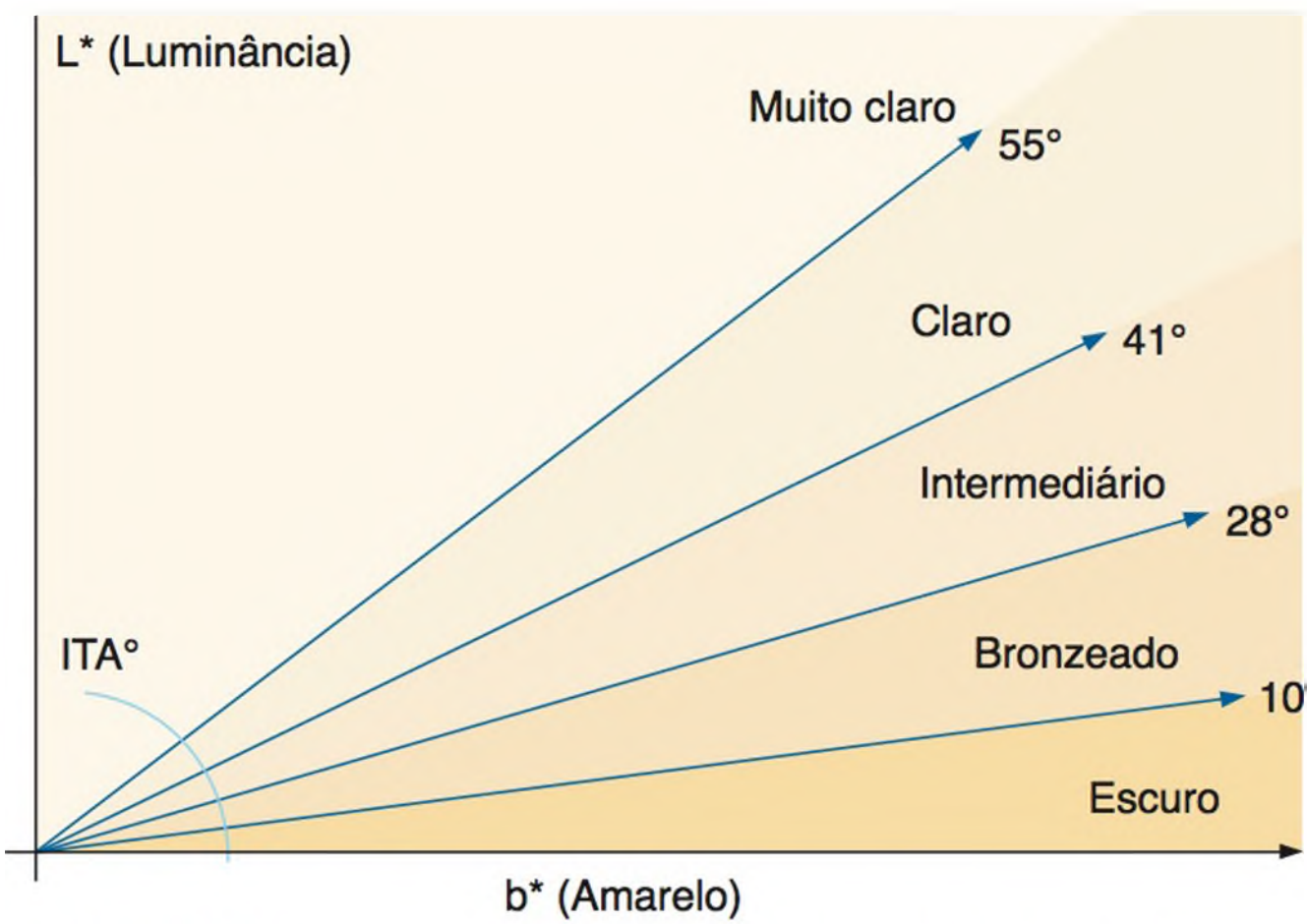


Figura 24.6 Representação gráfica do ângulo tipológico individual (ITA°).

des representam alterações plásticas da derme que ocorrem durante toda a vida, resultados de um contínuo processo de movimentação associado ao envelhecimento fisiológico ou patológico. Resultam, portanto, da organização tridimensional de epiderme, derme e tecido celular subcutâneo. Denomina-se essa topografia microscópica como “quadriculado da pele”, qual estima indiretamente o grau de envelhecimento e torna possível a análise indireta da textura e da hidratação cutânea.

De acordo com a classificação de Hashimoto (Tabela 24.4), categorizam-se esses sulcos medindo-se a profundidade que apresentam. Desse modo, dividem-se em sulcos ou linhas primárias (20 a 100 μm), secundárias (5 a 40 μm), terciárias ($\pm 0,5 \mu\text{m}$) e quaternárias (< 0,5 μm), formando juntos a microtopografia superficial da pele (Figura 24.7). Apenas os primeiros dois grupos (primários e secundários) podem ser observados a olho nu.

O “quadriculado da pele” difere das rugas, pois é formado por sulcos primários e secundários. Estes são visualizados a olho nu e estão presentes nos indivíduos, em diferentes intensidades, desde o nascimento. Entretanto, as linhas primárias apresentam maior grau de intensidade e distúrbios (anisotropia) com a idade, o que pode ser estimado quantitativamente.

As rugas são adquiridas com a idade e o processo de envelhecimento. Classificam-se de acordo com a alteração causal principal (envelhecimento, perda de estruturas dérmicas e do

Tabela 24.4 Classificação dos sulcos da superfície da pele segundo classificação de Hashimoto.		
Tipos de sulcos	Tamanho	Características
Primários	20 a 100 μm	Macroscópicos Sulcos largos e profundos
Secundários	5 a 40 μm	Sulcos mais finos e menores Derivados dos sulcos primários ou independentes
Terciários	$\pm 0,5 \mu\text{m}$	Microscópicos Bordas das camadas celulares
Quaternários	< 0,5 μm	Microscópicos Bordas celulares



Figura 24.7 Fotografia do antebraço que demonstra a topografia microscópica da pele apresentando sulcos de vários tamanhos e profundidades: sulcos primários (*) e secundários (+) (aumento de 28×).

tecido conjuntivo da hipoderme, fatores externos) e topografia específica. Dividem-se em atróficas, elastóticas, de expressão e gravitacionais. Há vários métodos, diretos e indiretos, para realização da análise da topografia microscópica da pele. Um dos métodos indiretos mais empregados para essa avaliação é a profilometria óptica. Ela consiste na realização de uma réplica da superfície cutânea usando uma placa de silicone.

Aplica-se o silicone sobre a pele como uma massa elástica e viscosa que, antes do seu endurecimento, reproduz o relevo cutâneo com os sulcos e rugas sem a formação de bolhas. Após esse primeiro passo, adiciona-se um catalisador, que, em alguns minutos, provoca a polimerização do gel de silicone produzindo uma massa sólida com a impressão negativa da pele a ser avaliada. A partir do emprego de um profilômetro óptico, um tipo de *scanner* que utiliza a incidência de luz sobre a placa de silicone, são originados reflexos variados que representam as diferentes profundidades e ângulos formados pelos sulcos da pele.

A digitalização desse relevo torna possível, por meio de técnicas de análise de imagem, a quantificação objetiva da topografia, avaliando-se a variabilidade das medidas dos picos e vales da superfície da pele em relação a um ponto central (Figura 24.8 e Tabela 24.5). O parâmetro mais utilizado é o *Ra*, porém todos são importantes e necessitam ser avaliados, assim como os tratamentos devem suavizar todos os índices.

Entre as críticas a esse método, citam-se: o custo significativo, a curta distância de análise na pele, a interferência comum de artefatos (bolhas, poeira e pelos tipo *vellus*), a grande variabilidade de leitura conforme o executor do método e a interferência da pressão aplicada pelo silicone sobre a pele no resultado numérico final. A profilometria a *laser* é um outro método profilométrico baseado na amplificação e na reflexão da luz sobre uma réplica da pele. Utiliza-se um *laser* de diodo com um comprimento de onda de 720 nm.

Pode ser realizada por três técnicas diferentes: foco dinâmico, em que o *laser* atém-se ao objeto de acordo com a altura do mesmo, ou por dois outros métodos baseados na teoria da triangulação que utilizam um ou dois prismas para correção e identificação das diferentes alturas do relevo. Realiza-se este mapeamento sobre uma mesa que se desloca sobre os eixos X e Y, tornando possível uma avaliação tridimensional da superfície.

A representação tridimensional dessas amplitudes e frequências é descrita sob um espectro, cujas estruturas com ondas curtas e altas frequências são representadas na periferia e estruturas com ondas longas e baixa frequência no centro do espectro. Por isso, o relevo da pele (réplica) não será estudado por parâmetros de aspereza, e, sim, por critérios de regularidade e do distúrbio (funções matemáticas complexas).

A leitura a *laser* diminui a influência dos artefatos e as deformações provocadas pelo contato direto com a réplica da pele,

Tabela 24.5		Medidas de rugosidade analisadas pela profilometria óptica e seu significado.
Ra		Média aritmética dos desvios da base
Rq		Raiz quadrada dos quadrados dos desvios da base
Rku		Curtose das medidas
Rsk		Simetria das medidas em relação à base
Rv		Profundidade do sulco mais intenso
Rp		Altura da maior proeminência
Rt		Amplitude total do sistema ($Rv + Rp$)

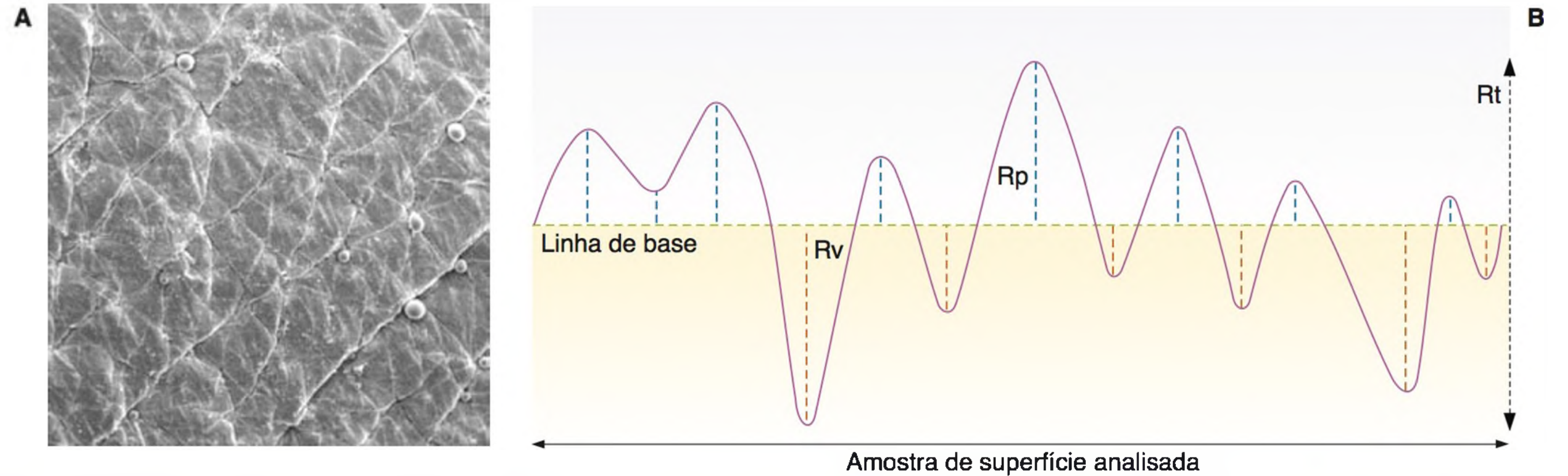


Figura 24.8 A. Réplica de silicone escaneada da superfície da pele apresentando sulcos terciários e quaternários. B. Representação esquemática das principais medidas envolvidas na análise profilométrica.

tornando-se um método com melhor resolução. No entanto, ainda se trata de procedimento de alto custo. A profilometria por transparência é outro método recente para avaliação do microrrelevo cutâneo e baseia-se na medida da variação da absorbância de luz.

A partir de um gel de silicone de baixa viscosidade e rápida secagem (10 min), produz-se uma réplica da superfície da pele, formando um filme transparente com espessura de 0,5 mm. Essa fina película será colocada entre uma máquina fotográfica (câmera CCD) e uma fonte de luz. As diferenças na absorbância serão captadas pela câmera e processadas em tons de cinza (256), conforme a profundidade dos sulcos, que varia de $1,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$. Os sulcos mais profundos são representados por *pixels* mais escuros, que, em contraste com as áreas mais superficiais, mais claras, possibilitam uma segmentação das estruturas.

A fina espessura da réplica diminui a chance de formação de bolhas e o tempo de secagem proporciona um método mais rápido. No entanto, é muito frágil, o que dificulta sua manipulação e aumenta o risco de perda de material.

Outros métodos, como a profilometria por capacitância da pele e a interferometria a *laser* (*fringe*), têm despertado o interesse dos pesquisadores, por suplantarem algumas críticas dos métodos anteriores, como a reprodutibilidade, a não invasividade, a avaliação de áreas maiores e a independência da formação de réplicas. São também técnicas rápidas que possibilitam agilidade e operacionalização à análise.

Sistemas de profilometria baseados em imagens diretas da superfície da pele são alternativas promissoras e neutralizam a interferência ligada ao uso de réplicas. A possibilidade de emprego de técnicas de análise de imagem digital aumenta a agilidade e a viabilidade do método. A medida da anisotropia da imagem do quadriculado cutâneo associa-se satisfatoriamente à idade cronológica do indivíduo.

► Histomorfometria

A análise histológica dos componentes cutâneos é importante, informativa e torna possível a quantificação de fenômenos microscópicos desde que fotografias e preparação dos espécimes e das lâminas tenham sido cuidadosamente padronizadas. A principal desvantagem desta técnica reside na invasividade do exame, que requer biopsia de pele. Em geral, necessita-se de fragmentos acima de 2 mm, em dois ou mais tempos (antes e depois), que resultam em cicatrizes potencialmente antiestéticas. Múltiplas marcações, colorações e necessidade de coleta de material para testes funcionais ou genéticos (p. ex., PCR) exigem fragmentos maiores, ou várias biopsias.

Outra limitação reside na amostragem limitada do fragmento, e as mudanças locais que podem decorrer devido a fatores externos. A abrasão vigorosa no banho pode adelgaçar a camada córnea e edemaciar a epiderme, queimaduras solares ou traumas esportivos aumentam a vascularização e a celularidade da derme e medicamentos em uso (p. ex., corticoides tópicos) podem interferir no colágeno e na espessura da pele.

As imagens digitais são formadas por *pixels* imutáveis quanto à localização e à intensidade de cor, possibilitando operações e transformações nas imagens, a fim de se destacar e medir estruturas. Há diversas técnicas validadas para análise histomorfométrica da pele.

O cálculo das distâncias entre as estruturas (p. ex., a espessura da camada córnea) resume-se na simples contagem automatizada dos *pixels* entre dois pontos selecionados, e, desde que se utilize a mesma magnificação no microscópio, e a mesma resolução na câmera fotográfica digital, ela pode ser comparada para diferentes amostras. Cálculos de ângulos e áreas seguem as mesmas normativas.

A fotografia nas mesmas condições de magnificação e resolução de uma estrutura com tamanho conhecido (p. ex., uma régua micrometrada) proporciona uma estimativa precisa de tamanhos e áreas em unidades métricas, devido ao potencial de construção de uma escala de *pixels*/micra.

Outra técnica bastante empregada é a quantificação percentual de uma estrutura no tecido. Desde que se utilizem colorações histoquímicas ou imuno-histoquímicas contrastantes com as áreas desinteressantes do fragmento de tecido observado, é possível, a partir do histograma de *pixels* da imagem, segmentar os que pertencem à coloração ou à estrutura interessante dos demais, levando à representação percentual desses sistemas no espécime avaliado.

Muitas vezes, a separação das estruturas histológicas a partir dos *pixels* de cor diferenciais não é possível pela simples análise do histograma, e são necessárias séries de processamentos na imagem, a fim de destacar o objeto de interesse. Esses processamentos utilizam filtros e operadores matemáticos e estatísticos que ultrapassam o escopo deste texto, porém, são habituais na histomorfometria. A partir desses processamentos, pode-se, inclusive, fazer a contagem de estruturas, definir fluxos direcionais de pigmentos e avaliar complexidade de distribuição (heterogeneidade), entre outras variáveis quantitativas.

Quantificações visuais (p. ex., 0-4+) são possíveis e utilizadas nas validações dos algoritmos de análise de imagem de fenômenos histológicos, porém carecem de reprodutibilidade e precisão. A adoção de técnicas de análise digital leva à comparação entre amostras menores e à detecção estatística de diferenças menos exuberantes, facilitando o cegamento da análise e a reprodutibilidade entre laboratórios e operacionalizando o processo da pesquisa.

As estruturas mais avaliadas são a camada córnea (espessura, organização e compactação), o epitélio (espessura, características celulares e melanização), a presença de inflamação na derme superficial, o colágeno (quantidade, qualidade e compactação), a elastose solar e as fibras elásticas.

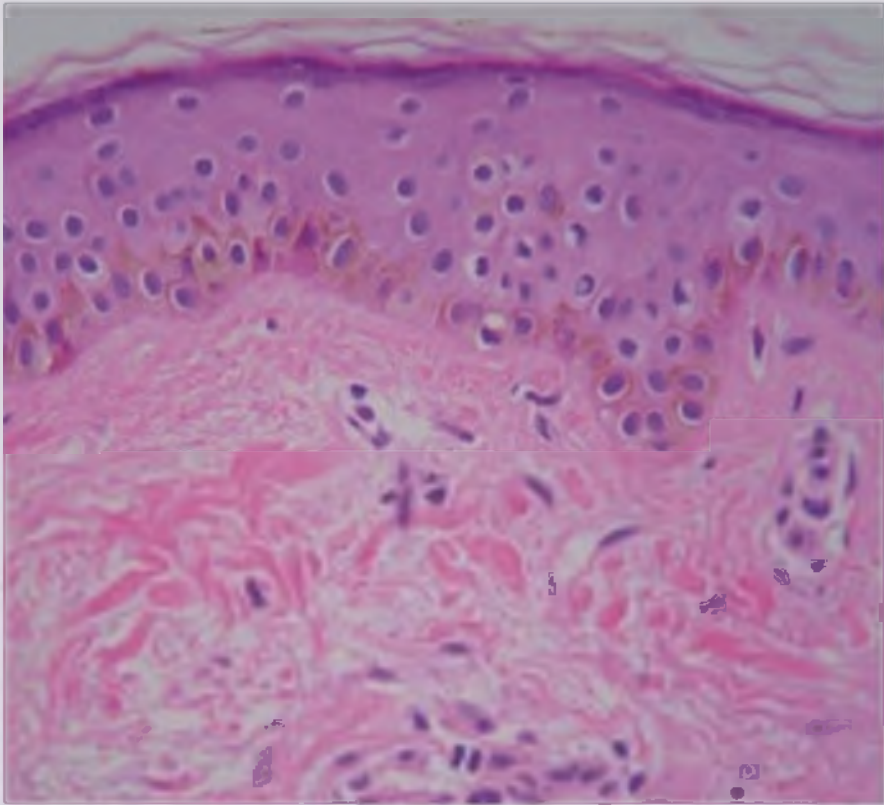
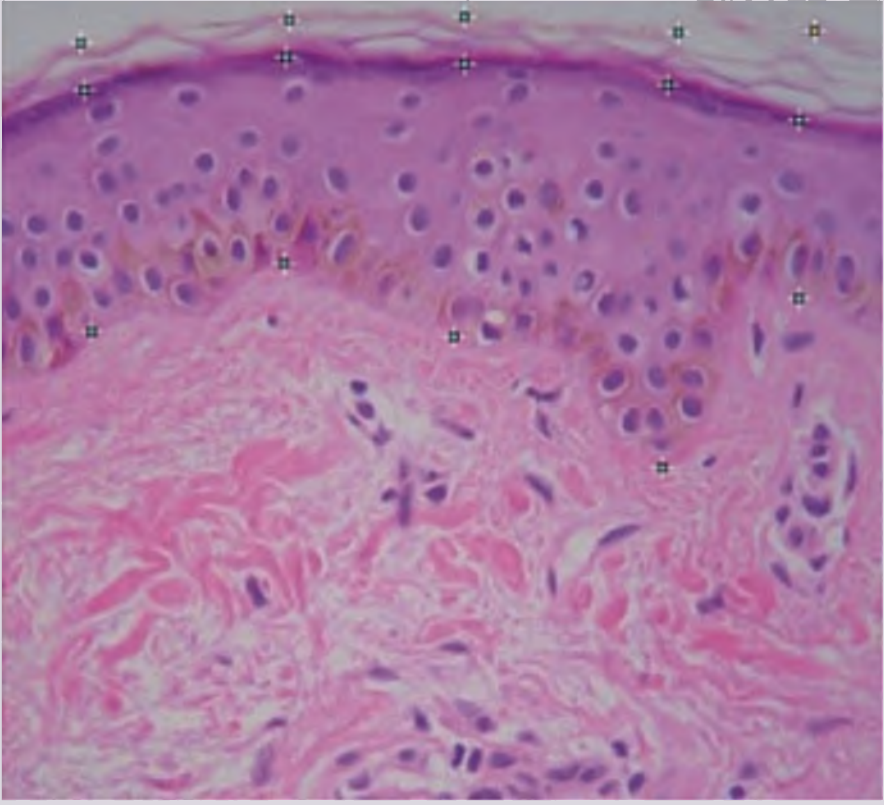
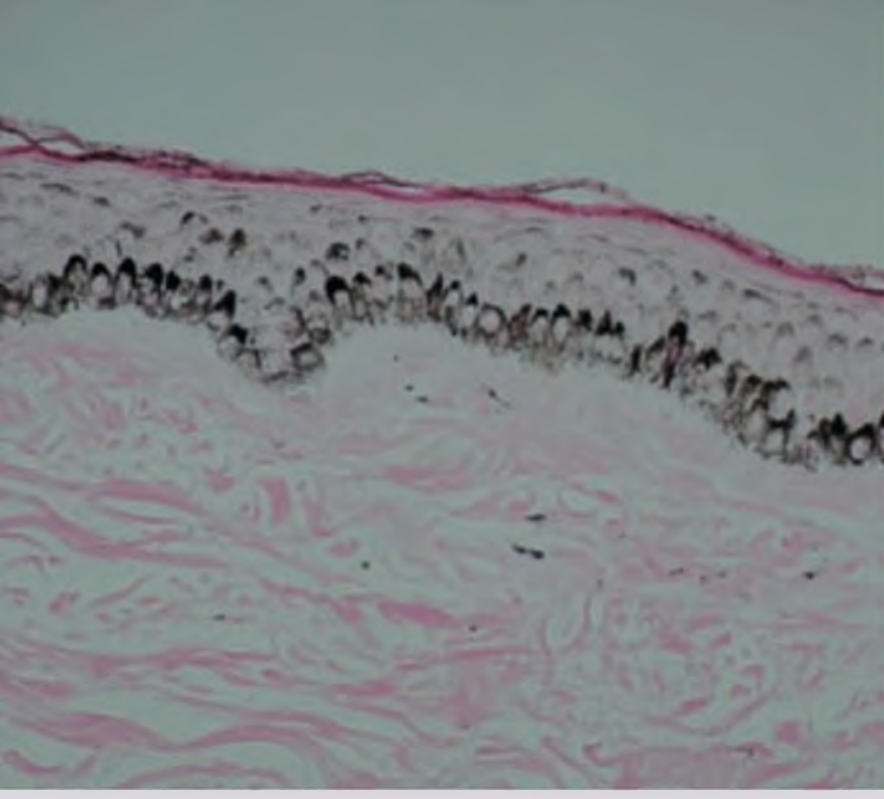
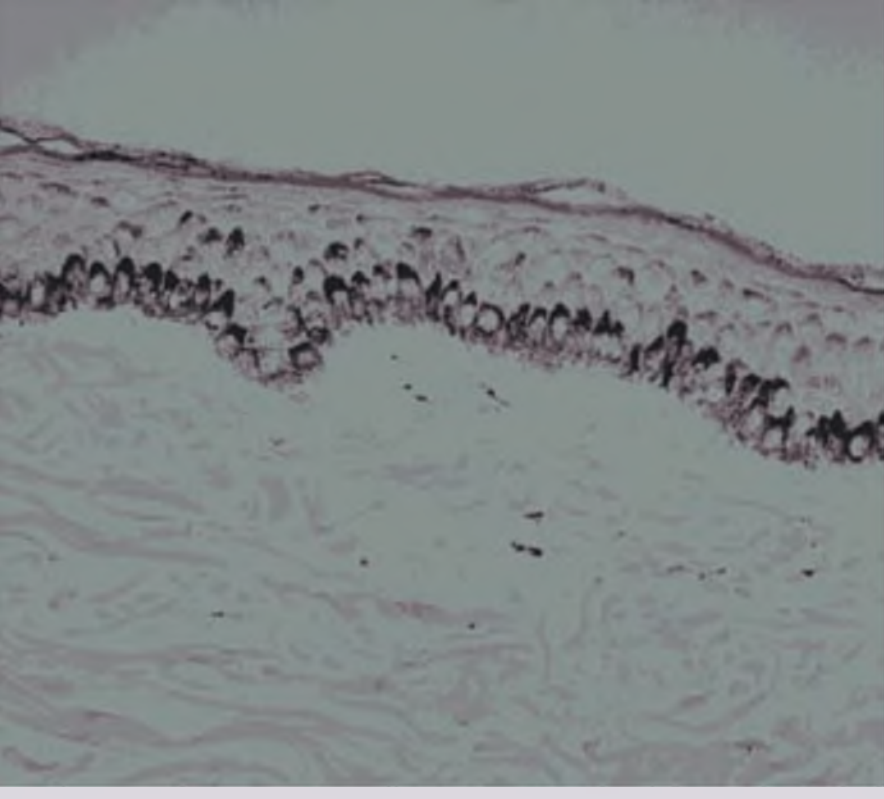
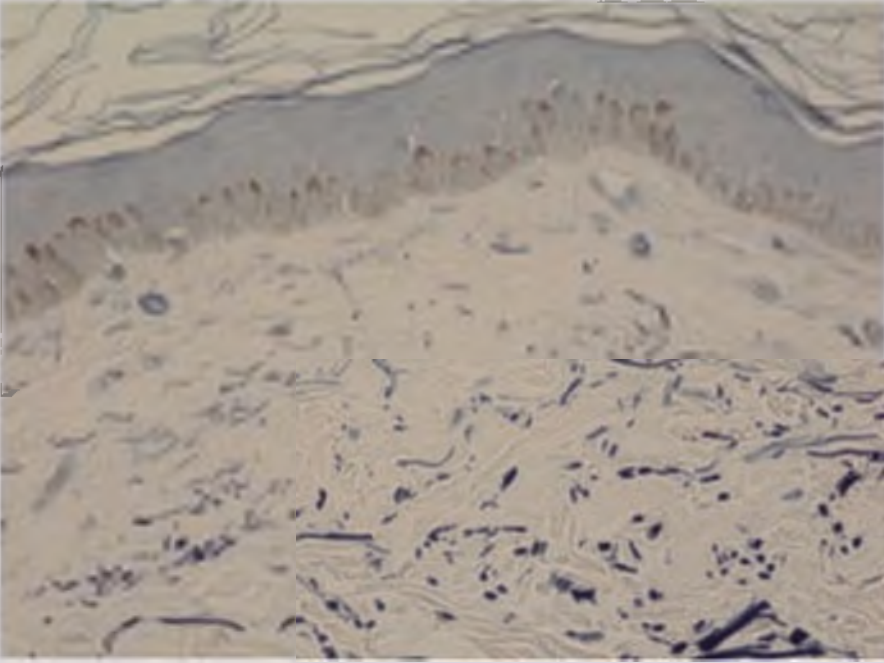
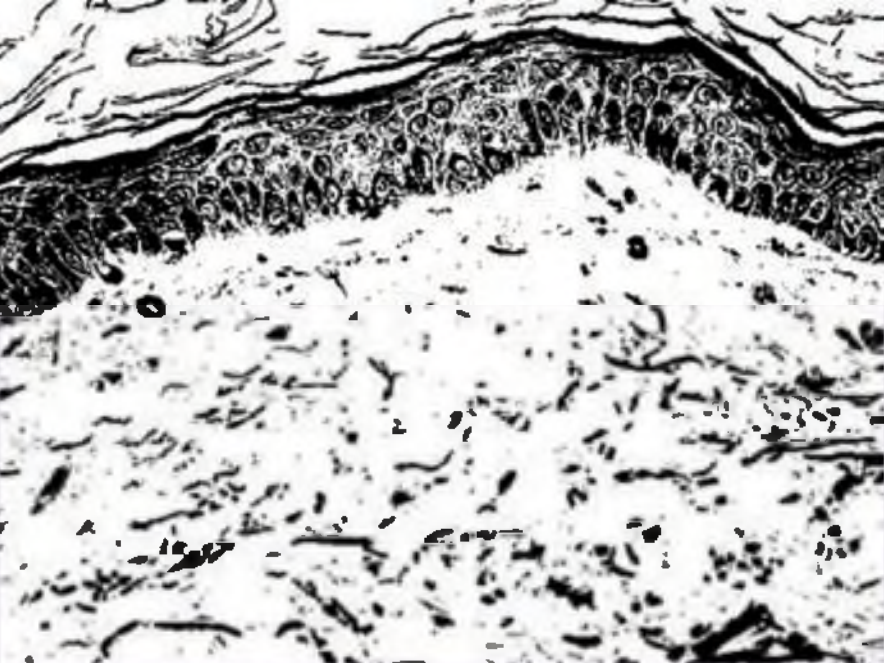
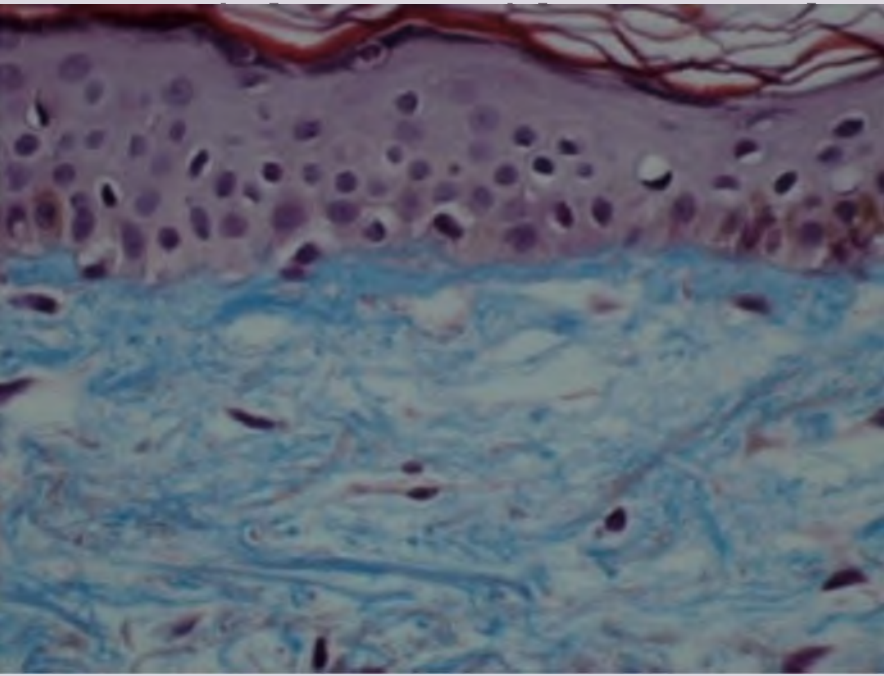
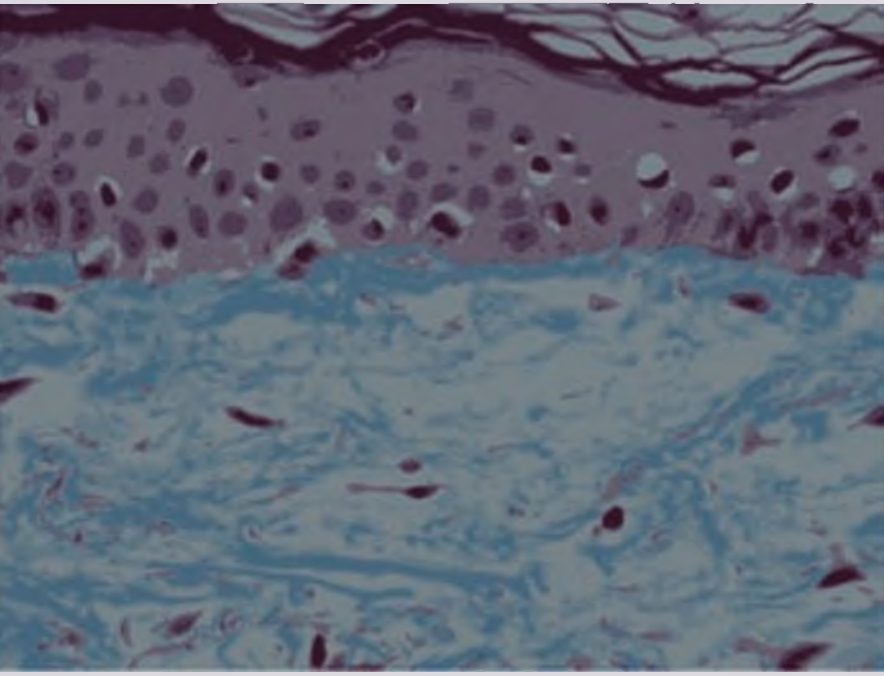
As alterações anteriores são facilmente identificáveis e mensuráveis por meio de colorações específicas, como hematoxilina-eosina, Verhoeff, tricrômio de Masson, Fontana-Masson e picrossírius *Red* (Tabela 24.6).

A histomorfometria digital deve ser realizada tendo o cuidado de representar o tecido investigado com número suficiente de imagens, de amostras de pacientes, e analisada a partir de algoritmos validados visualmente. Isso usando técnicas estatísticas adequadas e substanciadas por avaliação clínica quantitativa.

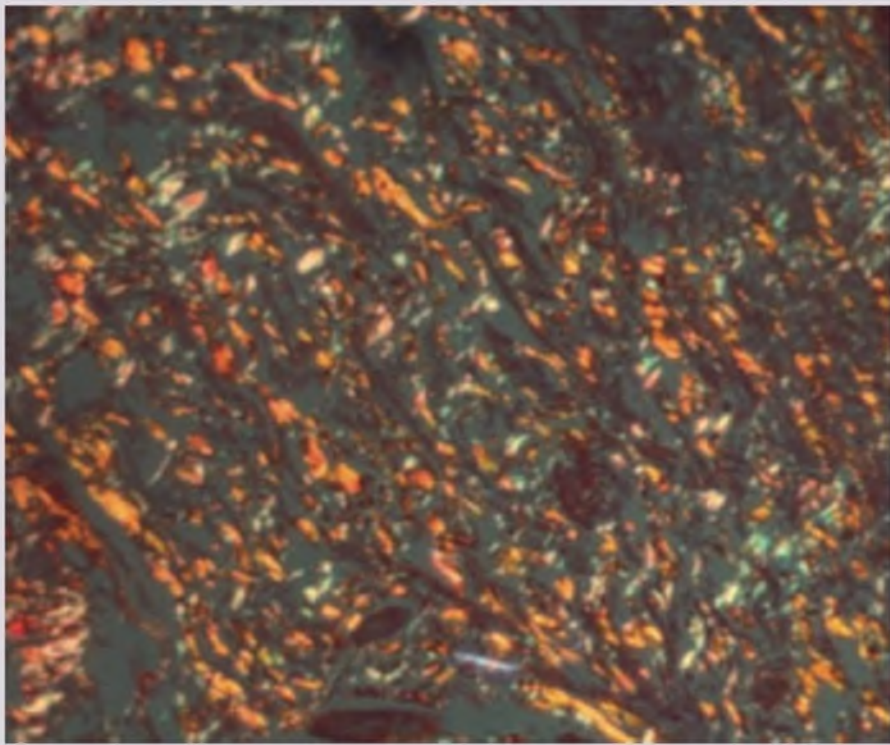
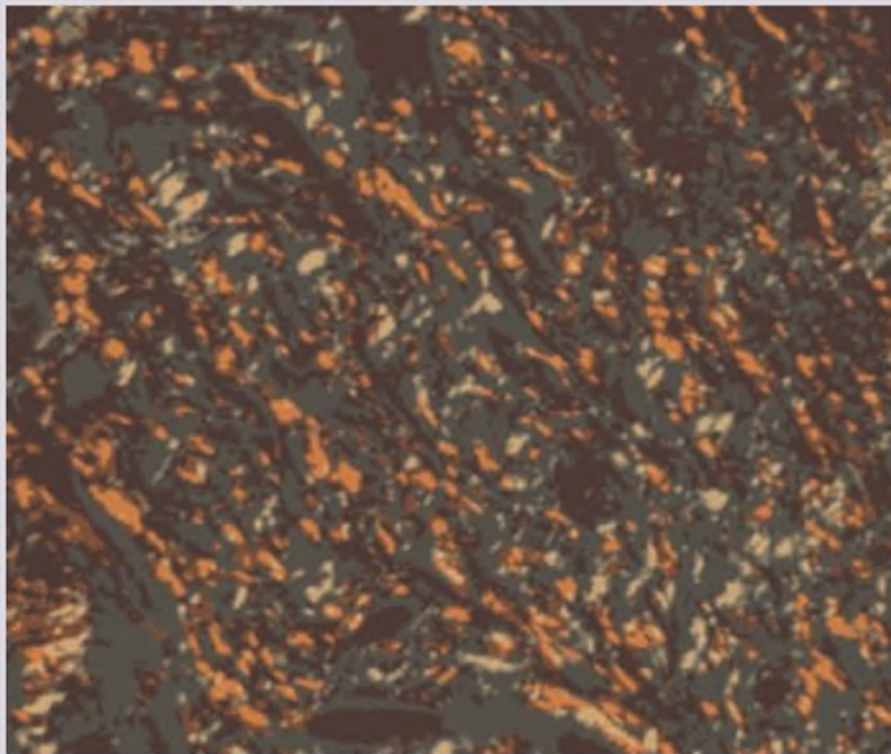
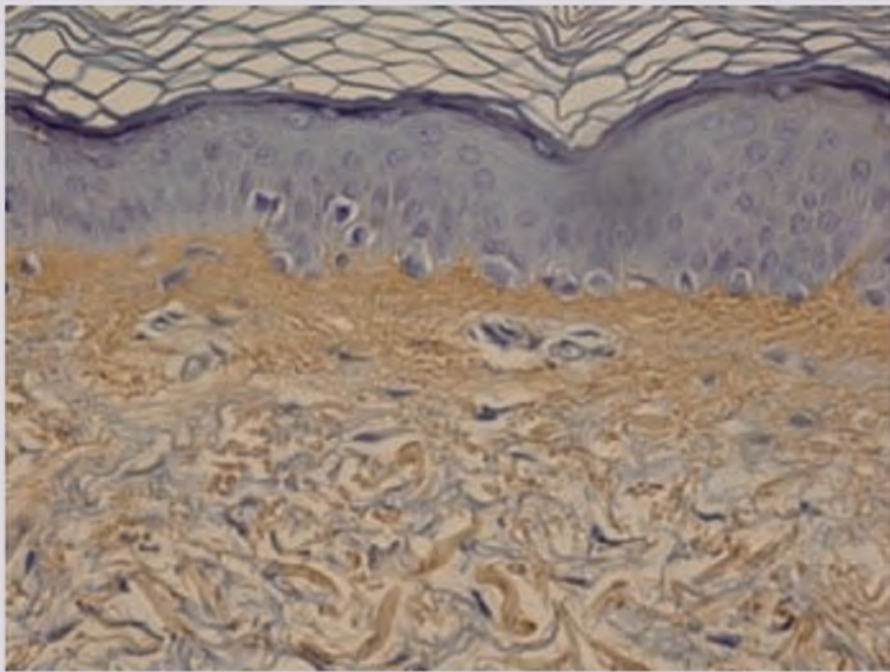
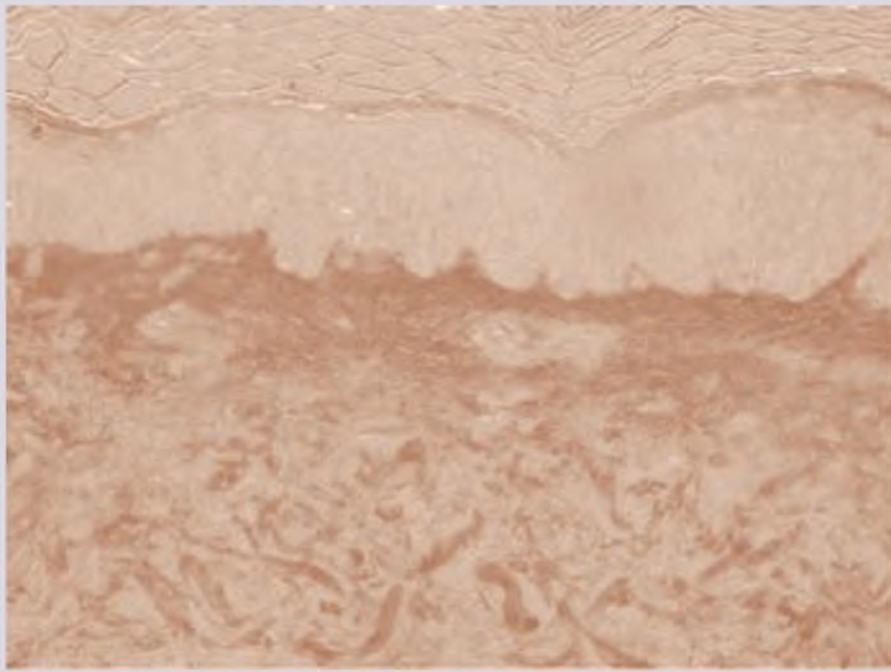
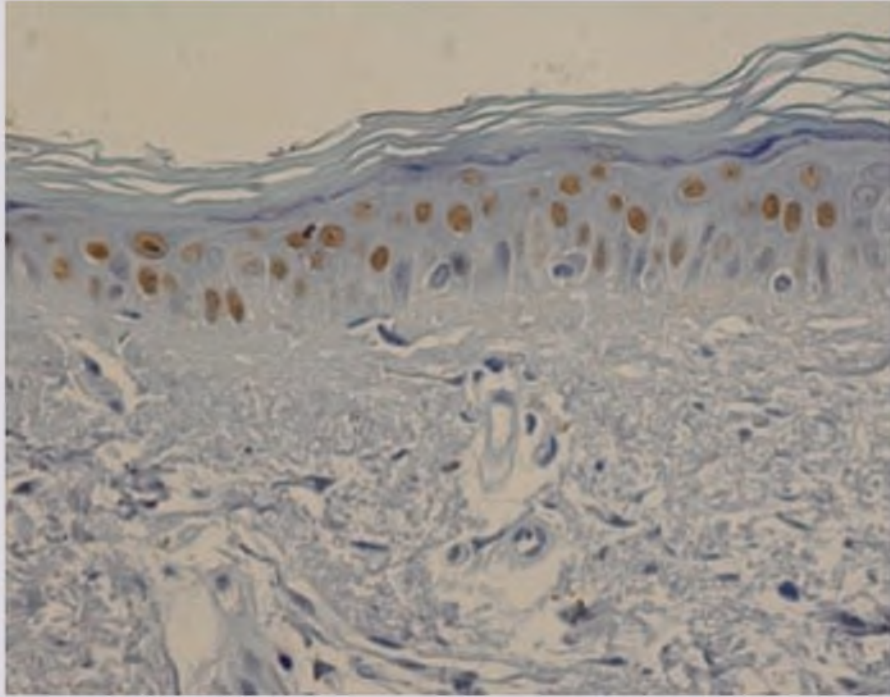
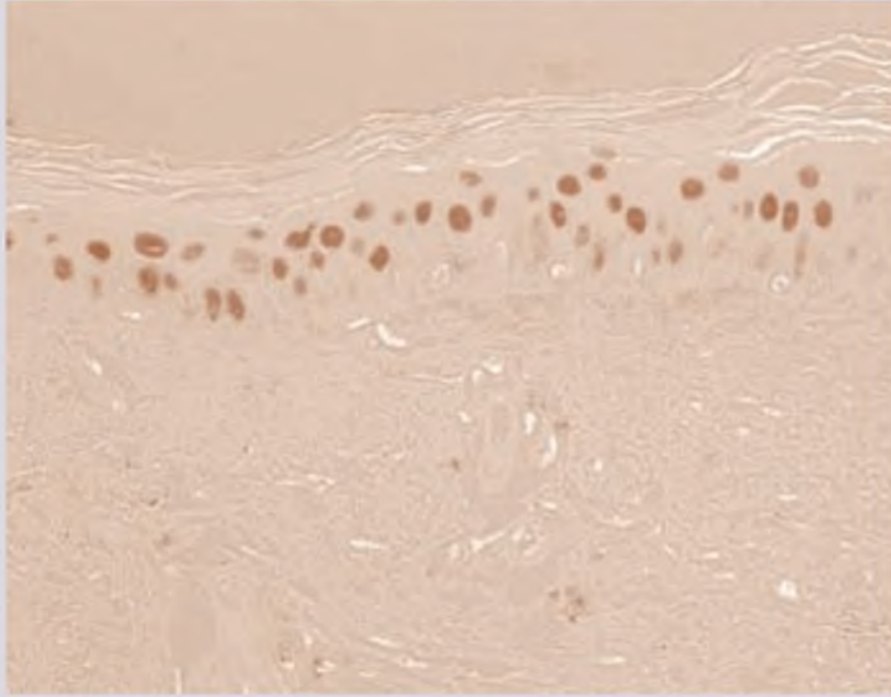
► Laserdopplerfluxometria

A estimativa da perfusão tecidual pode ser realizada de maneira não invasiva por meio do estudo da velocidade de fluxo de eritrócitos pelos capilares dérmicos. Uma das técnicas mais empregadas é a laserdopplerfluxometria, que utiliza

Tabela 24.6 Análise histológica de componentes cutâneos por meio da histofotometria.

	Imagem original	Imagem processada	Resultado
Mensuração da espessura da camada córnea e do epitélio corados pela hematoxilina-eosina – técnica de distância linear			8,4 micra: camada córnea 28,9 micra: epitélio
Mensuração da fração de melanina na epiderme corada pelo Fontana-Masson – técnica de segmentação por agrupamento (clusters) de cor			22,9% de melanina epidérmica
Mensuração da elastose solar corada pelo Verhoeff – técnica de segmentação direta (Otsu)			11,8% da derme superficial
Mensuração da fração de colágeno dérmico corado pelo tricrômio de Masson – técnica de segmentação por agrupamento (clusters) de cor			37,8% colágeno frouxo 18,8% colágeno denso

(continua)

Tabela 24.6 Análise histológica de componentes cutâneos por meio da histofotometria. (Continuação)			
	Imagem original	Imagem processada	Resultado
Mensuração de neocolágeno (verde) dérmico pela coloração de picrossírius fluorescente – técnica de segmentação por agrupamento (clusters) de cor			3,3% colágeno neoformado
Mensuração das fibras colágenas tipo 1 marcadas pela imuno-histoquímica DAB/eosina – técnica de deconvolução de cores			72,9% da derme papilar
Contagem de núcleos marcados pelo antígeno p53 pela imuno-histoquímica DAB/eosina – técnica de deconvolução de cores			63,7% dos núcleos

uma fonte *laser* (monocromática) irradiada em uma porção do tecido; e uma sonda que mede a quantidade de luz refletida de volta, oferecendo uma estimativa da velocidade e quantidade de hemácias nos capilares. A técnica convencional de fluxometria não avalia variações no volume sanguíneo local, apenas na velocidade do fluxo.

A pesquisa de fármacos que melhorem o fluxo sanguíneo periférico é importante nas microangiopatias, como diabetes, esclerodermia e a arteriosclerose. Na pesquisa cosmética, intervenções que modulem o fluxo sanguíneo periférico podem ser importantes na rosácea, nas cosmecêuticas labial e genital e na lipodistrofia ginoide.

Outra técnica empregada para medir o fluxo circulatório é a imagem espectral por polarização ortogonal que oferece leituras dérmicas mais profundas (até 3 mm de profundidade) do que a laserdopplerfluxometria, tornando possível a visualização direta dos capilares, e, consequentemente, mede seus diâmetros e densidades, além da velocidade do fluxo sanguíneo. Destacam-se suas aplicações na avaliação circulatória da

lipodistrofia ginoide, na viabilidade de retalhos e enxertos, na avaliação de inflamação e em tumorações da pele. A padronização do local, a pressão da sonda sobre a pele, a temperatura ambiente e os controles pressórico, volêmico e da frequência cardíaca são importantes na reprodutibilidade dos resultados.

► **Conclusão**

Diante da crescente demanda cosmética da população, assim como o desenvolvimento de novas tecnologias e fármacos, os pesquisadores e clínicos necessitam se capacitar para avaliar resultados de maneira objetiva, prática e reprodutível. Pesquisas que utilizam métodos quantitativos focados e precisos contribuem para a construção de evidências sólidas para indicações e benefícios de cosmecêuticos.

Métodos de imagem tornam possível a avaliação quantitativa objetiva de fenômenos relacionados com a melhora

de características da pele. O conhecimento de suas particularidades técnicas e limitações leva a conclusões fundamentadas sobre resultados.

Por fim, deve-se atentar para o aumento da precisão e da capacidade de detectar mudanças na pele, a partir de tecnologia de imagem que leve a descobertas de resultados significativos do ponto de vista estatístico, porém insignificantes sob o ponto de vista da dimensão do efeito clínico.

De qualquer modo, produtos e intervenções cosmiátricas devem promover melhorias de maneira global, detectáveis em várias dimensões de análise e perceptíveis qualitativamente por pacientes e avaliadores. Produtos e intervenções eficientes devem apresentar seu efeito não apenas por meio de um método de avaliação. A pesquisa cosmiátrica deve utilizar técnicas objetivas e precisas para demonstrar os resultados, como a análise de imagem, entretanto deve também subsidiar seus achados em avaliações qualitativas, cegas, sensoriais, de qualidade de vida, histopatológicas, moleculares. Além disso, convém utilizar metodologia clara de seleção dos pacientes, randomizada, com amostras suficientes, com análise estatística substancial, quantificados os efeitos adversos, tolerância, aderência ao uso e análise por intenção de tratamento.

► Bibliografia

- Ahmad M, Ahmad N. Maintaining the standards in digital photography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e208.
- Ahn HH, Kim SN, Kye YC. Fluorescence digital photography of acne using a light-emitting diode illuminator. *Skin Res Technol*. 2006;12:289-91.
- Akazaki S, Imokawa G. Mechanical methods for evaluating skin surface architecture in relation to wrinkling. *J Dermatol Sci*. 2001;27 Suppl 1:S5-10.
- Anderson RR. Polarized light examination and photography of the skin. *Arch Dermatol*. 1991;127:1000-5.
- Andreassi L, Flori L. Practical applications of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol*. 1995;13:369-73.
- Archibald DJ, Carlson ML, Friedman O. Pitfalls of nonstandardized photography. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2010;18:253-66.
- Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol*. 1999;38:801-7.
- Bader W, Bohmer S, Otto WR *et al*. Texture analysis: a new method for evaluating ultrasound imaged lesions of the breast. *Bildgebung*. 1994;61:284-90.
- Bae EJ, Seo SH, Kye YC *et al*. A quantitative assessment of the human skin surface using polarized light digital photography and its dermatologic significance. *Skin Res Technol*. 2010;16:270-4.
- Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. The application of non-contact laser profilometry to the determination of permanent structural changes induced by compaction of pellets. I. Pellets of different composition. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21:143-54.
- Battistutta D, Pandeya N, Strutton GM *et al*. Skin surface topography grading is a valid measure of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:39-45.
- Buzug TM, Schumann S, Pfaffmann L *et al*. Functional infrared imaging for skin-cancer screening. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:2766-9.
- Byard PJ, Lees FC. Skin colorimetry in Belize. II. Inter and intrapopulation variation. *Am J Phys Anthropol*. 1982;58:215-9.
- Cal K, Zakowiecki D, Stefanowska J. Advanced tools for in vivo skin analysis. *Int J Dermatol*. 2010;49:492-9.
- Callaghan T, Wilhelm KP. An examination of non-invasive imaging techniques in the analysis and review of cellulite. *J Cosmet Sci*. 2005;56:379-93.
- Canning J, Barford B, Sullivan D *et al*. Use of digital photography and image analysis techniques to quantify erythema in health care workers. *Skin Res Technol*. 2009;15:24-34.
- Chilukuri S, Bhatia A. Practical digital photography in the dermatology office. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:83-5.
- Chubb D, Rozen WM, Whitaker IS *et al*. Images in plastic surgery: digital thermographic photography ("thermal imaging") for preoperative perforator mapping. *Ann Plast Surg*. 2011;66:324-5.
- Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R *et al*. Skin color measurements: comparison between three instruments: the chromameter, the DermaSpectrometer and the mexameter. *Skin Res Technol*. 2000;6:230-8.
- Close H. The use of photography as a qualitative research tool. *Nurse Res*. 2007;15:27-36.
- Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S *et al*. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:960-5.
- De Paepe K, Lagarde JM, Gall Y *et al*. Microrelief of the skin using a light transmission method. *Arch Dermatol Res*. 2000;292:500-10.
- Dill-Muller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:689-707.
- Draeos ZD, Klein G, Biancone G. A novel ultraviolet photography technique for assessing photodamage. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7:205-9.
- Edler RJ, Wertheim D, Greenhill D *et al*. Quantitative use of photography in orthognathic outcome assessment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49:121-6.
- Fabrizi G, Pagliarello C, Massi G. A simple and inexpensive method for performing ultraviolet photography in your dermatology practice. *Dermatol Surg*. 2008;34:1093-5.
- Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1999;12:1-11.
- Fredriksson I, Larsson M, Stromberg T. Model-based quantitative laser Doppler flowmetry in skin. *J Biomed Opt*. 2010;15:057002.
- Friedman PM, Skover GR, Payonk G *et al*. 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. *Dermatol Surg*. 2002;28:199-204.
- Gambichler T, Moussa G, Sand M *et al*. Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci*. 2005;40:85-94.
- Gliklich RE, White WM, Slayton MH *et al*. Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. *Arch Facial Plast Surg*. 2007;9:88-95.
- Gniadecka M. Effects of ageing on dermal echogenicity. *Skin Res Technol*. 2001;7:204-7.
- Goldstein MB. Digital photography update: 2010. *Dent Today*. 2010;29:132-5.
- Guzman-Sanchez DA, Ishiui Y, Patel T *et al*. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:800-5.
- Haddon C. Clinical photography: science or art? *J Vis Commun Med*. 2010;33:49-50.
- Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC *et al*. Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg*. 2009;35:1471-7.
- Hexsel DM, Dal'forno T, Hexsel CL. A validated photonumeric cellulite severity scale. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:523-8.
- Hoffmann K, Dirschka T, Schwarze H *et al*. 20 MHz sonography, colorimetry and image analysis in the evaluation of psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*. 1995;9:103-10.
- Hoffmann K, Dirschka TP, Stucker M *et al*. Assessment of actinic skin damage by 20-MHz sonography. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994;10:97-101.
- Hwang SW, Kang JH, Jung SY *et al*. Vitiligo coexistent with nevus depigmentosus: this was treated with narrow-band UVB and these lesions were followed using the mexameter, a pigment-measuring device. *Ann Dermatol*. 2010;22:482-5.
- Idy-Peretti I, Bittoun J, Alliot FA *et al*. Lymphedematous skin and subcutis: in vivo high resolution magnetic resonance imaging evaluation. *J Invest Dermatol*. 1998;110:782-7.
- Jakowenko J. Clinical photography. *J Telemed Telecare*. 2009;15:7-22.
- Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G *et al*. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:375-82.
- Jones BF, Plassmann P. Digital infrared thermal imaging of human skin. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2002;21:41-8.
- Josse G, Haftek M, Gensanne D *et al*. Follow up study of dermal hyaluronic acid injection by high frequency ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Dermatol Sci*. 2010;57:214-6.
- Kaliyadan F, Manoj J, Venkitakrishnan S *et al*. Basic digital photography in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:532-6.
- Korey KA. Skin colorimetry and admixture measurement: some further considerations. *Am J Phys Anthropol*. 1980;53:123-8.
- Lagarde JM, Rouvrais C, Black D. Topography and anisotropy of the skin surface with ageing. *Skin Res Technol*. 2005;11:110-9.
- Lagarde JM, Rouvrais C, Black D *et al*. Skin topography measurement by interference fringe projection: a technical validation. *Skin Res Technol*. 2001;7:112-21.

- Lau CK, Schumacher HH, Irwin MS. Patients' perception of medical photography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e507-11.
- Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:589-93.
- Lees FC, Byard PJ. Skin colorimetry in Belize. I. Conversion formulae. *Am J Phys Anthropol*. 1978;48:515-21.
- Lees FC, Byard PJ, Relethford JH. Interobserver error in human skin colorimetry. *Am J Phys Anthropol*. 1978;49:35-8.
- Leveque JL, Xhauflaire-Uhoda E, Pierard GE. Skin capacitance imaging, a new technique for investigating the skin surface. *Eur J Dermatol*. 2006;16:500-6.
- Leveque JL. EEMCO guidance for the assessment of skin topography. The European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12:103-14.
- Levy JL, Trelles M, Servant JJ *et al*. Non-ablative skin remodeling: an 8-month clinical and 3D *in vivo* profilometric study with an 810 nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2004;6:11-5.
- Li L, Mac-Mary S, Marsaut D *et al*. Age-related changes in skin topography and microcirculation. *Arch Dermatol Res*. 2006;297:412-6.
- London K. Photography in dermatology: a dermatologist's perspective. *J Vis Commun Med*. 2010;33:188-90.
- Lowe P, Lowe NJ. 3D photography and lip filler: a novel assay. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9:237-40.
- Lupi O, Semenovitch I, Treu C *et al*. Orthogonal polarization technique in the assessment of human skin microcirculation. *Int J Dermatol*. 2008;47:425-31.
- Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C *et al*. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:102-7.
- Mac-Mary S, Sainthillier JM, Jeudy A *et al*. Assessment of cumulative exposure to UVA through the study of asymmetrical facial skin aging. *Clin Interv Aging*. 2010;5:277-84.
- Maenthaisong R, Viyoch J, Chaiyakunapruk N *et al*. Cleansing lotion containing tamarind fruit pulp extract. II. Study of cumulative irritation effects in human. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:178-82.
- Marks R, Edwards C. The measurement of photodamage. *Br J Dermatol*. 1992;127 Suppl 41:7-13.
- McKeown HF, Murray AM, Sandler PJ. How to avoid common errors in clinical photography. *J Orthod*. 2005;32:43-54.
- Miot HA, Brianezi G. Morphometric analysis of dermal collagen by color clusters segmentation. *An Bras Dermatol*. 2010;85:361-4.
- Miot HA, Mendacoli TJ, Costa SV *et al*. Chronic ulcers of the lower limbs: area evaluation by digital photography. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:145-8.
- Miot HA, Paixão MP, Wen CL. Teledermatology-Past, present and future. *An Bras Dermatol*. 2005;80:523-32.
- Miot HA, Paschoal MPPFM. Basics of digital photography in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2006;81:174-80.
- Miot HA, Pivotto DR, Jorge EN *et al*. Evaluation of oculometric parameters by facial digital photography: use of iris diameter as a reference. *Arq Bras Ophthalmol*. 2008;71:679-83.
- Miot LD, Miot HA, Poletini J *et al*. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:676-82.
- Mirrashed F, Sharp JC, Krause V *et al*. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol*. 2004;10:161-8.
- Morrison CM, Shoda P, Zins JE. A simple method of maintaining patient modesty and standardisation in plastic surgery photography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:716.
- Murphy R, Cotton DW, Wright AL *et al*. Computer-assisted image analysis of skin surface replicas. *Br J Dermatol*. 1991;124:571-5.
- Mutalik S. Digital clinical photography: practical tips. *J Cutan Aesthet Surg*. 2010;3:48-51.
- Nardin P, Nita D, Mignot J. Automation of a series of cutaneous topography measurements from silicon rubber replicas. *Skin Res Technol*. 2002;8:112-7.
- Nose T, Tsurumi K. Pharmacological studies on cutaneous inflammation induced by ultraviolet irradiation (1): Quantification of erythema by reflectance colorimetry and correlation with cutaneous blood flow. *Jpn J Pharmacol*. 1993;62:245-56.
- Oakeley H. Photography. *Clin Med*. 2009;9:584-6.
- Oberholzer M, Ostreicher M, Christen H *et al*. Methods in quantitative image analysis. *Histochem Cell Biol*. 1996;105:333-55.
- Ormerod AD, Dwyer CM, Weller R *et al*. A comparison of subjective and objective measures of reduction of psoriasis with the use of ultrasound, reflectance colorimetry, computerized video image analysis, and nitric oxide production. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:51-7.
- Pandya AG, Hyman LS, Bhore R *et al*. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:78-83, e1-2.
- Park ES, Na JI, Kim SO *et al*. Application of a pigment measuring device - Mexameter for the differential diagnosis of vitiligo and nevus depigmentosus. *Skin Res Technol*. 2006;12:298-302.
- Persichetti P, Simone P, Langella M *et al*. Digital photography in plastic surgery: how to achieve reasonable standardization outside a photographic studio. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31:194-200.
- Pibernat MR, Castaño ALH, Bravo-Piris J. *La imagen en dermatología - Fotografía médica*. Barcelona: Masson; 2000. p. 1-132.
- Pierard GE, Uhoda I, Pierard-Franchimont C. From skin microrelief to wrinkles. An area ripe for investigation. *J Cosmet Dermatol*. 2003;2:21-8.
- Prachyapruit W, Vashrangsi N, Sindhavananda J *et al*. Instrumental analysis of the pattern of improvement and that of recurrence of melasma in Thai females treated with Kligman-Willis triple combination therapy: confirmation by using its two different formulae. *Skin Res Technol*. 2011;17:226-33.
- Procionoy F, Velasco, Cruz AA. A standardized digital photography system with computerized eyelid measurement analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:2175-6.
- Quilliam TA. The surface texture of human skin. *J Audiov Media Med*. 1978;1:25-7.
- Riley RS, Ben-Ezra JM, Massey D *et al*. Digital photography: a primer for pathologists. *J Clin Lab Anal*. 2004;18:91-128.
- Roberts J, Roberts W. Botox and photography. *Dent Today*. 2010;29:120-1.
- Rossari UV, da Motta Mda G. Use of photography as a method of information collection: a qualitative study with adolescents with cancer. *Rev Gaúcha Enferm*. 2009;30:500-7.
- Rowan P, Hill M, Gresham GA *et al*. The use of infrared aided photography in identification of sites of bruises after evidence of the bruise is absent to the naked eye. *J Forensic Leg Med*. 2010;17:293-7.
- Roy RA, Boucher JP, Comtois AS. Digitized infrared segmental thermometry: time requirements for stable recordings. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006;29:468 e1-10.
- Ryu JS, Park SG, Kwak TJ *et al*. Improving lip wrinkles: lipstick-related image analysis. *Skin Res Technol*. 2005;11:157-64.
- Sainthillier JM, Mac-Mary S, Humbert P. Digital photography as a scientific tool. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136 Suppl 6:S280-6.
- Scheinfeld N. Photographic images, digital imaging, dermatology, and the law. *Arch Dermatol*. 2004; 140:473-6.
- Shin JW, Lee DH, Choi SY *et al*. Objective and non-invasive evaluation of photorejuvenation effect with intense pulsed light treatment in Asian skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. [Epub ahead of print]
- Sliney DH, Bason FC, Freasier BC. Instrumentation and measurement of ultraviolet, visible, and infrared radiation. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1971;32:415-31.
- Son T, Han B, Jung B, Nelson JS. Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin Res Technol*. 2008;14:201-7.
- Spear M, Hagan K. Photography and plastic surgery: part 1. *Plast Surg Nurs*. 2008;28:66-8; quiz 9-70.
- Stefanowska J, Zakowiecki D, Cal K. Magnetic resonance imaging of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:875-80.
- Tetley C, Young S. Digital infrared and ultraviolet photography using advanced camera services modified equipment. *J Vis Commun Med*. 2009;32:40-2.
- Tierney EP, Hanke CW, Petersen J *et al*. Clinical and echographic analysis of ablative fractionated carbon dioxide laser in the treatment of photodamaged facial skin. *Dermatol Surg*. 2010;36:2009-21.
- van Dijk H, Hoppener PF, Siebenga J *et al*. Medical photography: a reliable and objective method for documenting the results of reconstructive surgery of pectus excavatum. *J Vis Commun Med*. 2011;34:14-21.
- Vogele E, Pierce MC, Bertocci G. Experience with wood lamp illumination and digital photography in the documentation of bruises on human skin. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:265-8.
- Weiss ET, Barzilai O, Brightman L *et al*. Three-dimensional surface imaging for clinical trials: improved precision and reproducibility in circumference measurements of thighs and abdomens. *Lasers Surg Med*. 2009;41:767-73.
- Wilkin JK, Josephs JA. Infrared photographic studies of rosacea. *Arch Dermatol*. 1980;116:676-8.
- Williams SK, Ellis LA, Williams G. A 3D digital medical photography system in paediatric medicine. *J Vis Commun Med*. 2008;31:91-8.
- Yamamoto T, Takiwaki H, Arase S *et al*. Derivation and clinical application of special imaging by means of digital cameras and Image J freeware for quantification of erythema and pigmentation. *Skin Res Technol*. 2008;14:26-34.
- Youn SW, Kim JH, Lee JE *et al*. The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to Propionibacterium acnes or the unknown content of secreted sebum? *Skin Res Technol*. 2009;15:230-6.
- Zharov VP, Ferguson S, Eidt JF *et al*. Infrared imaging of subcutaneous veins. *Lasers Surg Med*. 2004;34:56-61.

25

Microscopia Confocal

Ana Beatris Rossi

Georgios Stamatias

- Introdução, 260
- Parâmetros de MCR da pele normal, 262
- Parâmetros de MCR da pele acometida por dermatoses, 268
- Conclusão, 270
- Bibliografia, 271

► Introdução

A microscopia confocal de reflexão (MCR) é um método de avaliação não invasivo que possibilita a observação imediata das células e estruturas cutâneas *in vivo*, com resolução quase histológica. Por se tratar de um método não invasivo e dinâmico, reproduzível, sensível e específico, a MCR torna-se uma das melhores técnicas para avaliação da ação dos cosméticos na pele.

A microscopia confocal usa um sistema com *laser* de baixa potência para iluminar a pele *in vivo*; é similar à ultrassonografia, mas usa luz no lugar do ultrassom. Por meio da detecção da luz refletida em um plano de espessura inferior a 5 μm , pode-se visualizar a morfologia das células e até os núcleos, bem como diferenciar células normais das atípicas.

Os limites da microscopia confocal são o custo do aparelho, o tempo de formação para leitura de imagens, a interpretação e medidas das imagens e o limite de penetração na derme papilar.

Atualmente, existe apenas um fornecedor de aparelho de MCR no mundo, a VivaScope® (LUCID, Inc, US & MAVIG, Munich, Germany). Segundo suas informações, até dezembro 2011, foram vendidos 300 aparelhos no mundo – cerca de 100 na Europa, 20 na França e 3 no Brasil.

Existem, hoje, três modelos disponíveis: o 1500 Standard e o 1500 Multilaser para avaliação *in vivo*, e o 2500 Multilaser para avaliação *ex vivo* (Figura 25.1). Uma sonda manual (VivaScope® 3000 Handheld) pode ser adaptada ao aparelho (Figura 25.2). O equipamento consiste em um *laser* multifocal e um dermatoscópio integrado, que possibilita a obtenção de imagens em uma tela e a sua fotografia. A lente objetiva é aplicada sobre a pele por meio de uma “janela” adesiva de acrílico, que tem o objetivo de minimizar o movimento lateral da pele e evitar artefatos de movimento. Lente e janela se unem por força magnética; entre a lente e a janela aplica-se gel aquoso ou água. Isso possibilita um foco em várias profundidades, o que não é possível no contato com a pele seca, que torna possível apenas a visualização da superfície cutânea. Entre a janela e a pele podemos selecionar um fluido diferente de índice de refração maior ou menor, dependendo da camada que desejamos observar (Figura 25.3). Fluidos com maior índice de refração possibilitam uma transmissão maior que atravessa a queratina e o estrato córneo (Tabela 25.1).

As imagens são obtidas por meio da irradiação da pele, com luz entre 600 e 1.300 μm (janela óptica, neste comprimento de onda a radiação é capaz de penetrar na pele). A reflexão da luz nos tecidos é maximizada por um *laser* de 800 μm . Para gerar a imagem confocal, um raio *laser* próximo ao infravermelho (*gallium arsenide laser*-830 μm) é direcionado em um sistema



Figura 25.1 Aparelhos de microscopia confocal. (A) VivaScope® 1500 Standard e VivaScope® 1500 Multilaser para avaliação *in vivo* e (B) VivaScope® 2500 Multilaser para avaliação *ex vivo*. (Imagens cedidas por MAVIG.)

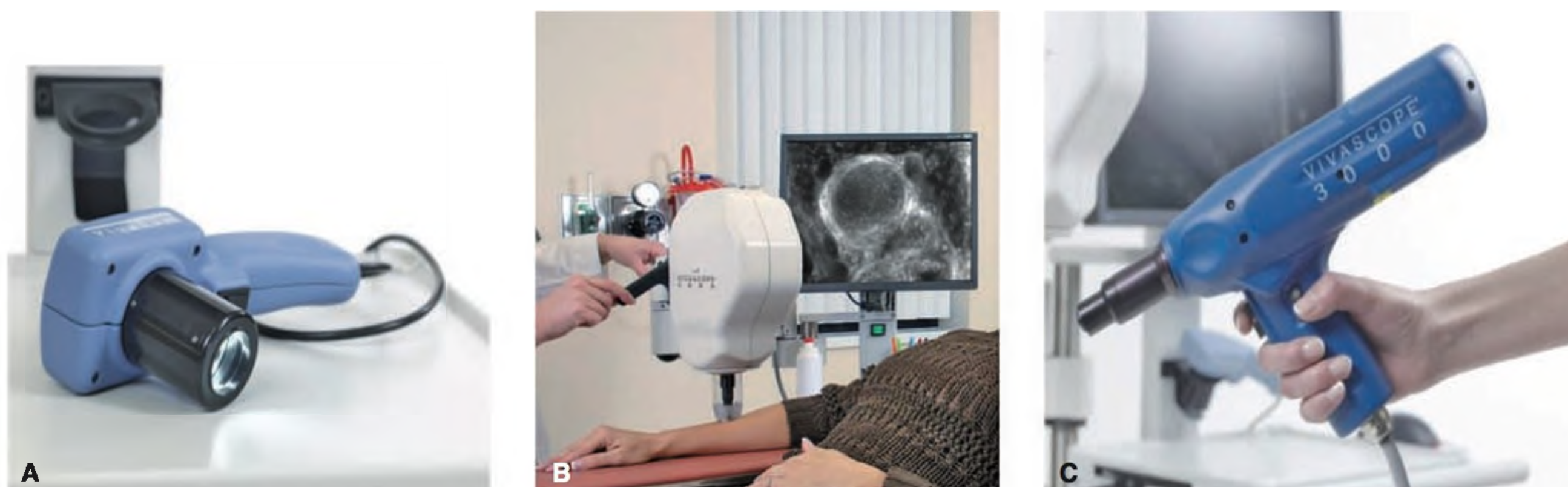


Figura 25.2 (A) Câmera de dermatoscopia, (B) sonda fixa ao aparelho e (C) sonda móvel. (Imagens cedidas por MAVIG.)

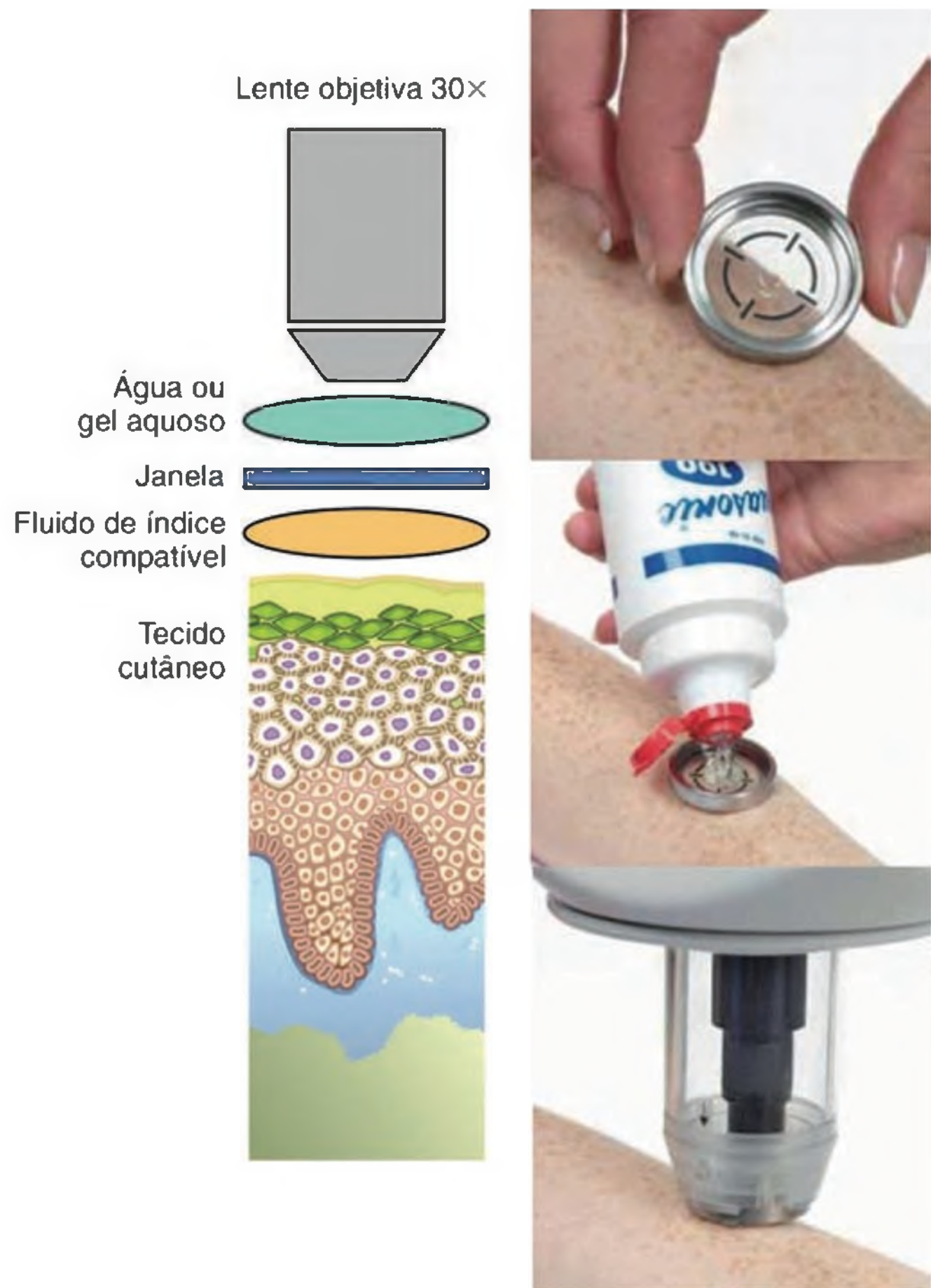


Figura 25.3 Esquema de aplicação da lente sobre a pele. (Imagens cedidas por MAVIG.)

Tabela 25.1 Diferentes fluidos que podem ser usados entre a janela e a pele, bem como seu índice de refração.	
Fluido	Índice de refração
Gel aquoso (ultrassom)	1,33
Crodamol STS	1,469
Óleo de bebê	1,468
Óleo mineral	1,470

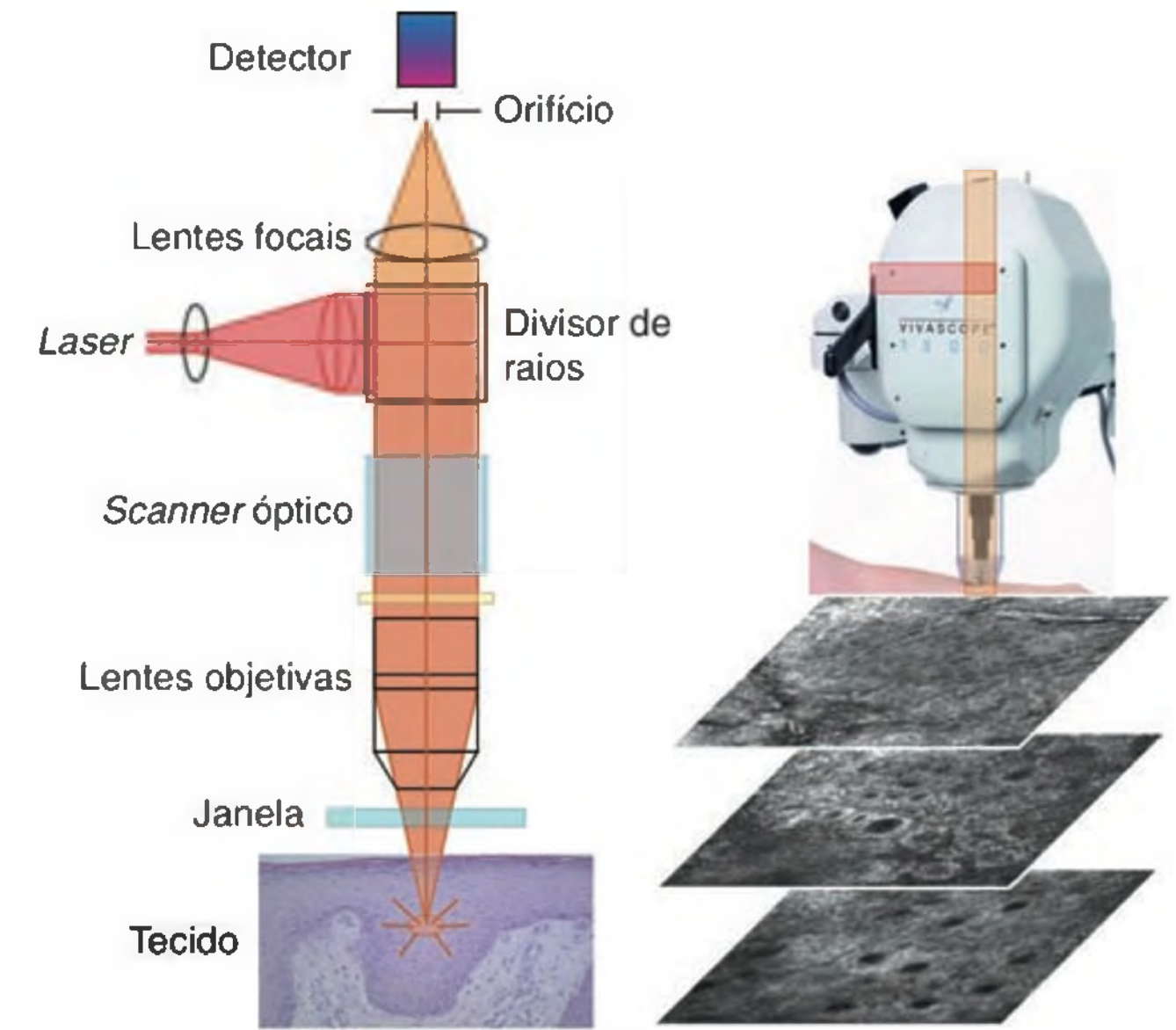


Figura 25.4 Esquema do método de microscopia confocal. (Imagens cedidas por MAVIG.)

de lentes interconectadas com irradiação da área a ser examinada. As imagens obtidas têm uma resolução vertical de 4 a 5 μm (Figura 25.4).

O mapeamento da pele é possível até a profundidade de 350 μm , dependendo do tipo de pele. O campo de pele observado é de 0,5 mm por 0,5 mm (aumento da objetiva 30 \times) e a espessura dos cortes é inferior a 5 μm , similar à histologia.

As diferentes microestruturas da pele provocam uma variação natural do índice de refração e um contraste da imagem. O citoplasma, por exemplo, apresenta índice de refração próximo da água (1,33) e tem contraste baixo. Melanina e queratina têm um índice de refração mais elevado (1,7 e 1,5, respectivamente) e atuam como agentes de contraste natural. As proteínas fibrosas da derme (colágeno e fibras elásticas) também têm um índice de refração mais elevado. Estruturas com índice de refração mais alto são visualizadas com uma coloração branca brilhante (Figura 25.5).

O aparelho é munido de um *software* (compatível com o Windows XP) que possibilita a visualização da região analisada e o registro de imagens com resolução de 2 pixels/ μm de até 8 mm² na tela (Figura 25.6).

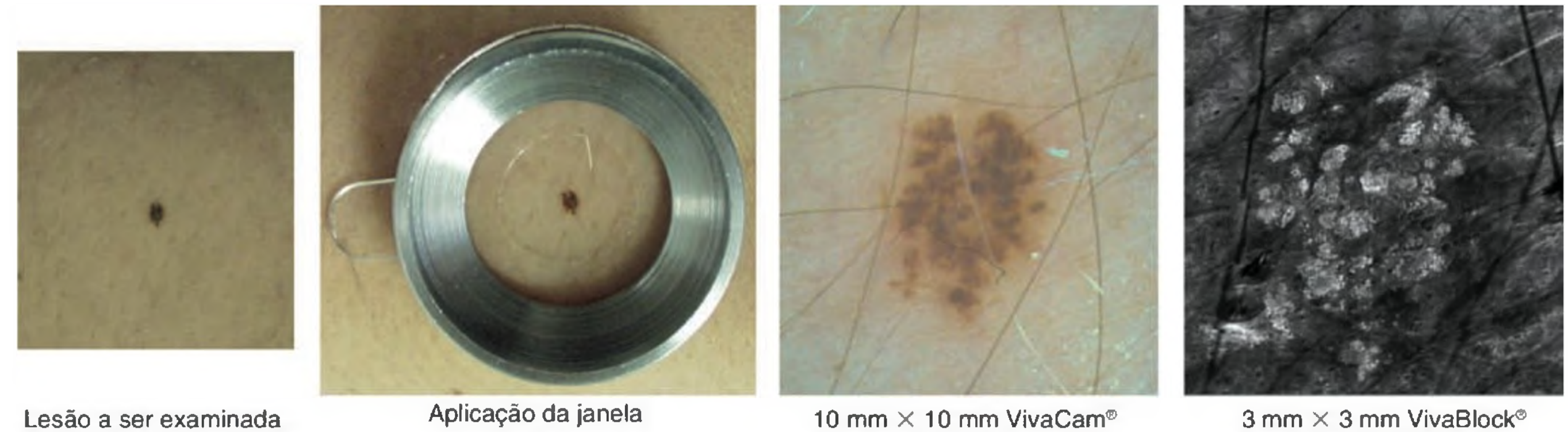


Figura 25.5 Exemplo de imagem de lesão pigmentada. Visualização de melanina com aspecto branco brilhante. (Imagens cedidas por MAVIG.)

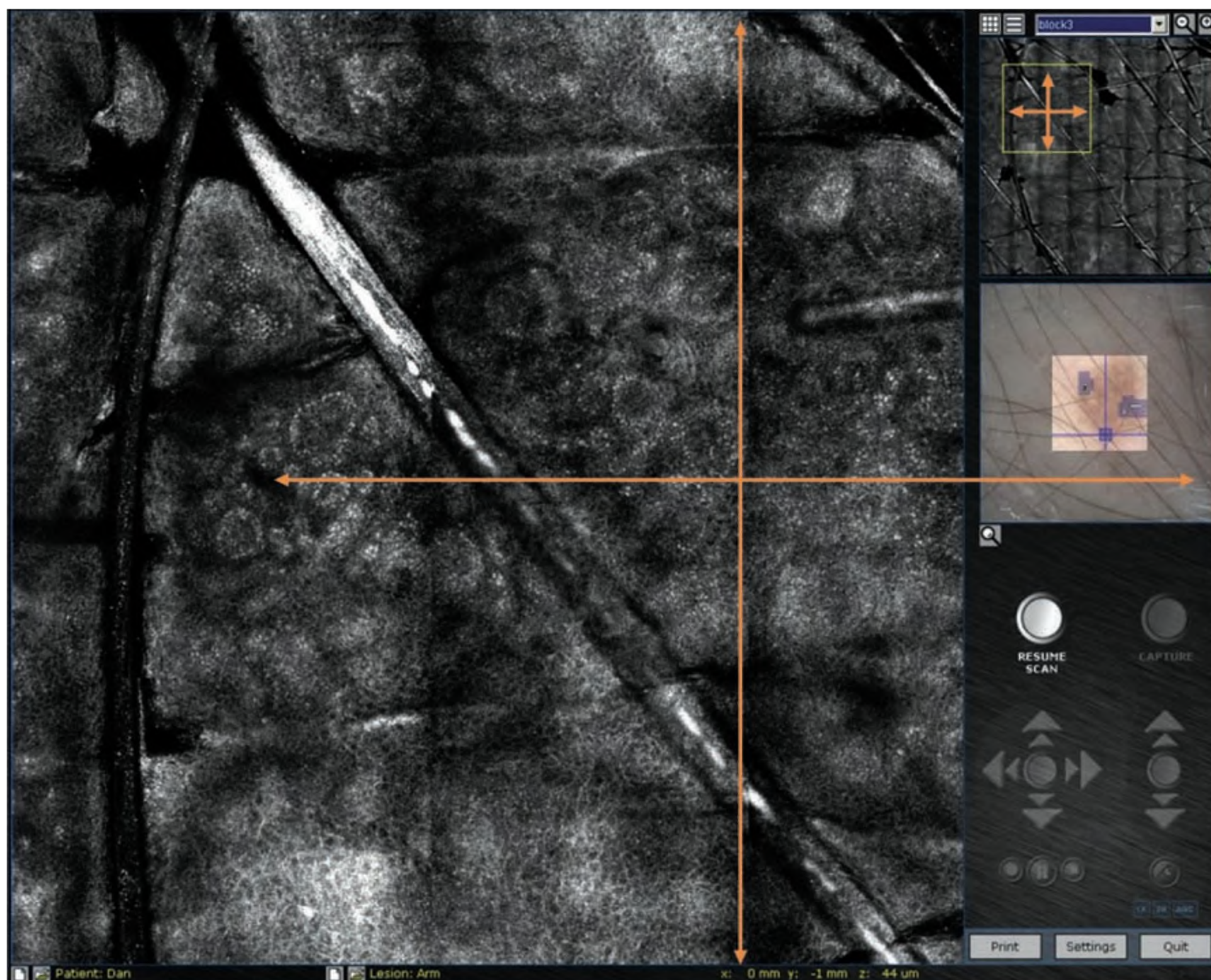


Figura 25.6 Software VivaScan®. (Imagem cedida por MAVIG.)

As imagens obtidas com a MCR são muito similares às observadas histologicamente, mas existe uma dificuldade inicial na análise das imagens, porque estamos habituados a cortes transversais na histologia, e com a MCR os cortes são longitudinais (exceto na avaliação *ex vivo* – p. ex., Figura 25.7). Além disso, as imagens são em preto e branco (embora alguns métodos de coloração por meio de algoritmos e programas de *software* estejam sendo desenvolvidos para as imagens obtidas *ex vivo*).

As vantagens da MCR sobre a histologia:

- Trata-se de um método não invasivo e pode ser repetido inúmeras vezes sobre a mesma área
- É possível avaliar a pele de maneira dinâmica, posicionando-se a sonda em regiões diferentes de uma mesma lesão
- Avalia aspectos funcionais, como, por exemplo, a velocidade do fluxo sanguíneo das papilas, a verdadeira medida de espessura das diferentes estruturas e sua modificação após aplicação de um estímulo (radiação) ou produto.

Adicionalmente, a MCR pode ser complementar ao exame histológico, auxiliando na identificação da área mais significativa a ser biopsiada, evitando erros de coleta e resultados falso-negativos.

Este método foi inicialmente descrito nos anos 1990, por Rajadhyaksha *et al.*, como um método não invasivo auxiliar do diagnóstico de lesões pigmentares. Atualmente, a microscopia confocal é usada principalmente em centros de pesquisa e centros acadêmicos. Entretanto, a opção de uma avaliação não invasiva *in vivo* representa um poderoso armamento diagnóstico para a prática diária em consultório. As aplicações clínicas

na dermatologia incluem uma grande variedade de condições, principalmente a diferenciação e o diagnóstico de lesões pigmentares, tornando possível um aumento da acurácia do diagnóstico de melanoma, auxílio na diferenciação de lesões pigmentares benignas e malignas, e a definição de margens cirúrgicas de lesões malignas como a melanose de Dubreilh. Outras aplicações clínicas da MCR são no diagnóstico de carcinomas basocelulares e espinocelulares (recentemente, com a utilização da avaliação *ex-vivo* na definição de margens como na técnica de Mohs), micose fungoide, psoríase, dermatites de contato, queimaduras, cicatrização e controle do efeito terapêutico de tratamentos tópicos ou sistêmicos, incluindo a criocirurgia para tumores cutâneos.

Este capítulo resume as principais indicações da MCR na avaliação de cosmecêuticos e a experiência dos autores com este método, incluindo avaliação da pele normal, definição dos parâmetros de medida, diferença entre a pele do adulto e a da criança, investigação das alterações da pele envelhecida e fotoenvelhecida, alterações pigmentares estéticas, estrias, efeitos da radiação solar e avaliação do impacto de produtos cosmecêuticos nas diferentes alterações estéticas da pele.

► Parâmetros de MCR da pele normal

A correlação das imagens visualizadas por meio da MCR com imagens histológicas foi validada. As Figuras 25.10 a 25.16 mostram o aspecto da MCR nas diferentes camadas observadas.

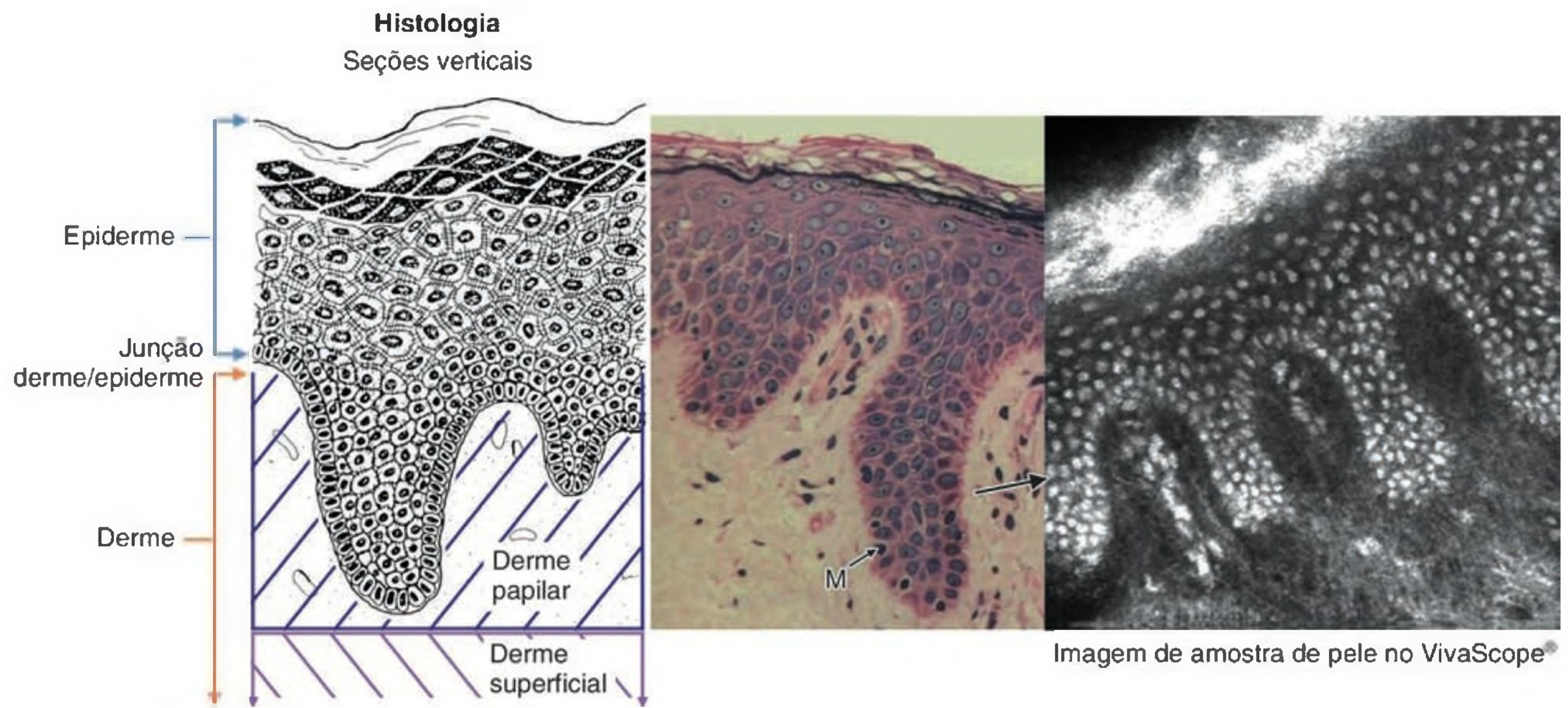


Figura 25.7 Exemplo de imagens de corte longitudinal em histologia e MCR (*ex vivo*). (Imagens cedidas por MAVIG.)

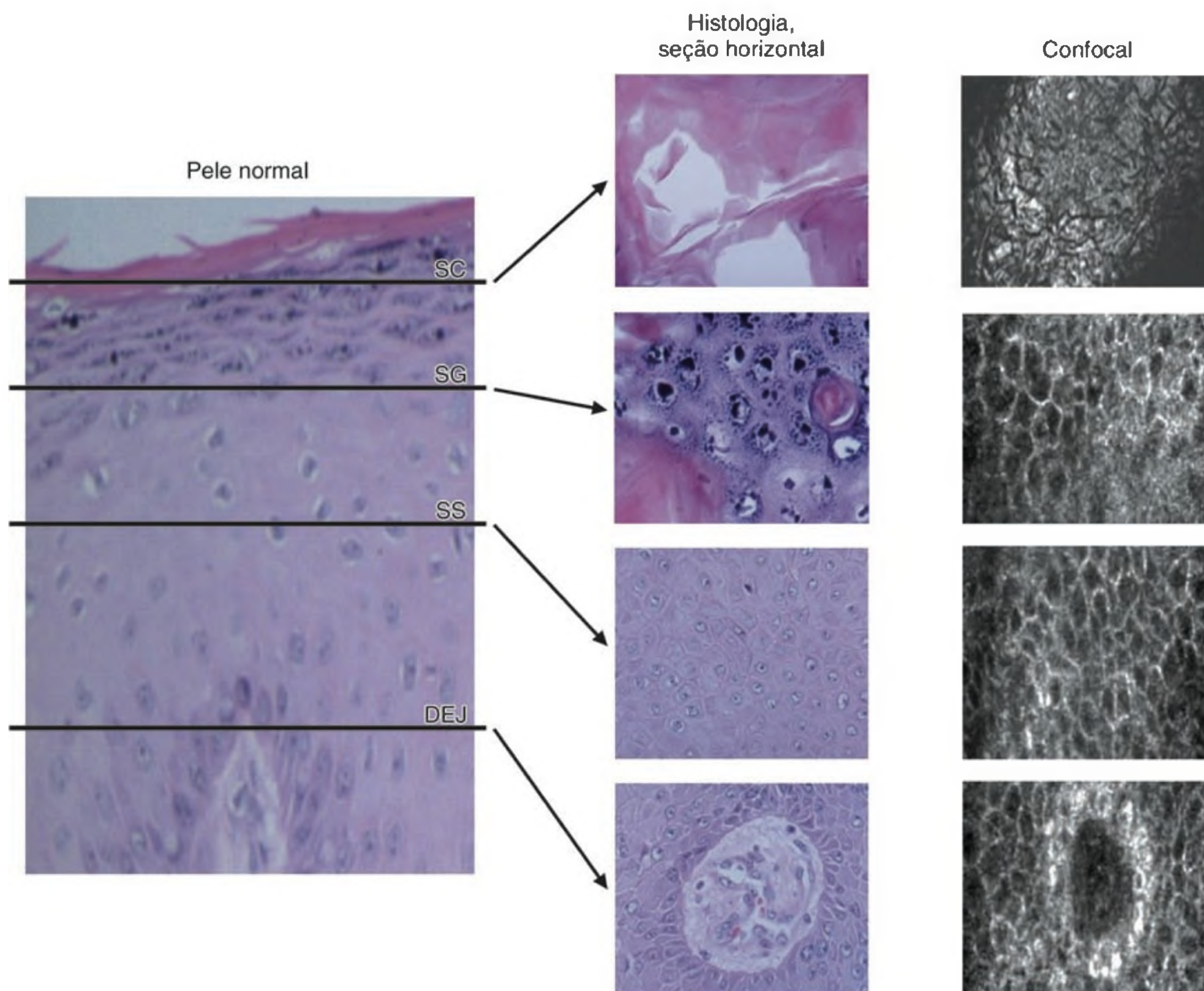


Figura 25.8 Exemplos de imagens da MCR comparadas à histologia (cortes longitudinais). (Adaptada de Rajadhyaksha M, González S et al. *J Invest Dermatol.* 1999; cedida por MAVIG.)

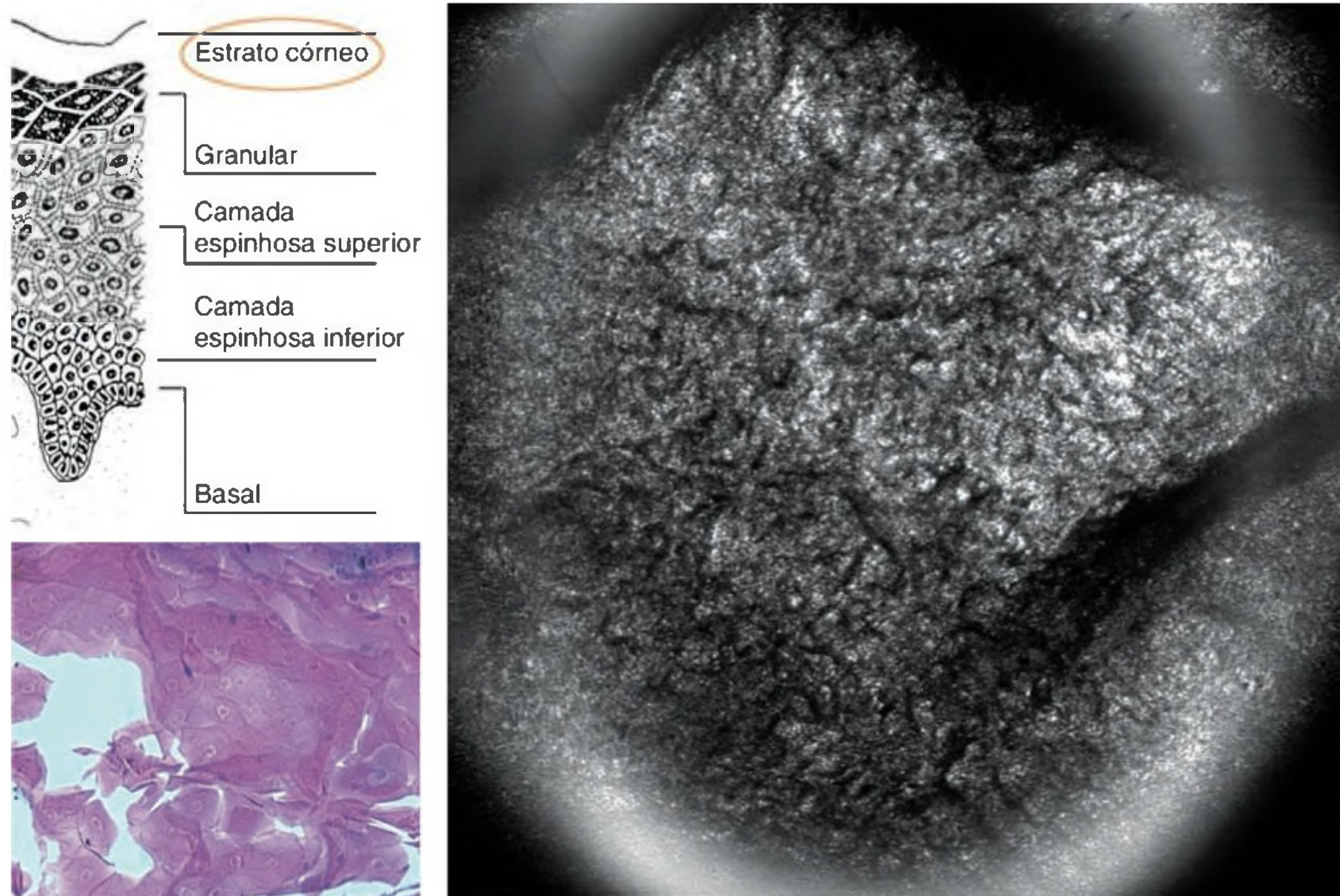


Figura 25.9 Pele normal – estrato córneo. Os queratinócitos são estruturas poligonais de 10 a 30 μm agregadas, com distintos contornos celulares. São agrupados em “ilhas”, separados por fendas. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

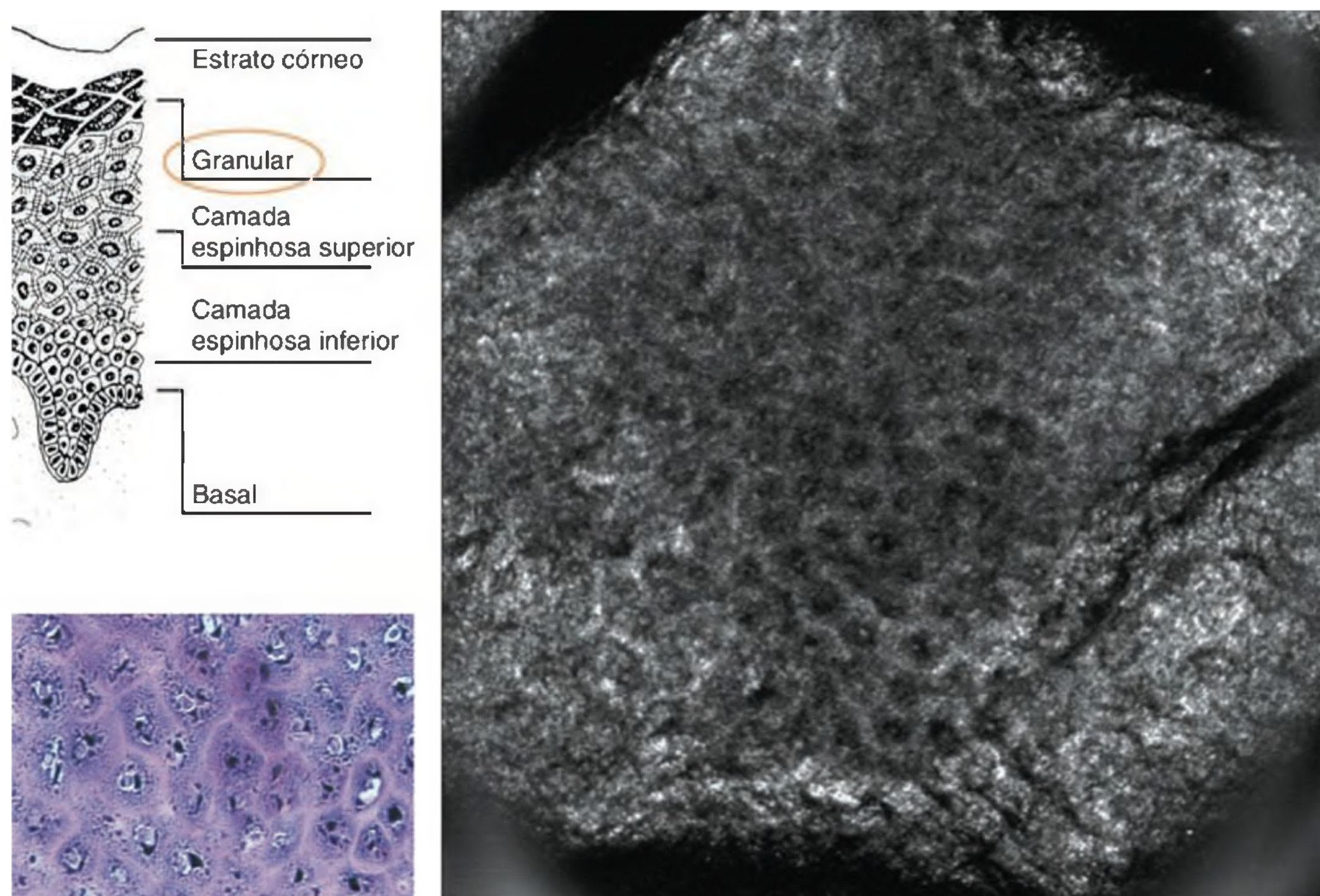


Figura 25.10 Pele normal – Estrato granular. As células têm entre 25 e 35 μm , citoplasma claro granular e núcleo oval escuro. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

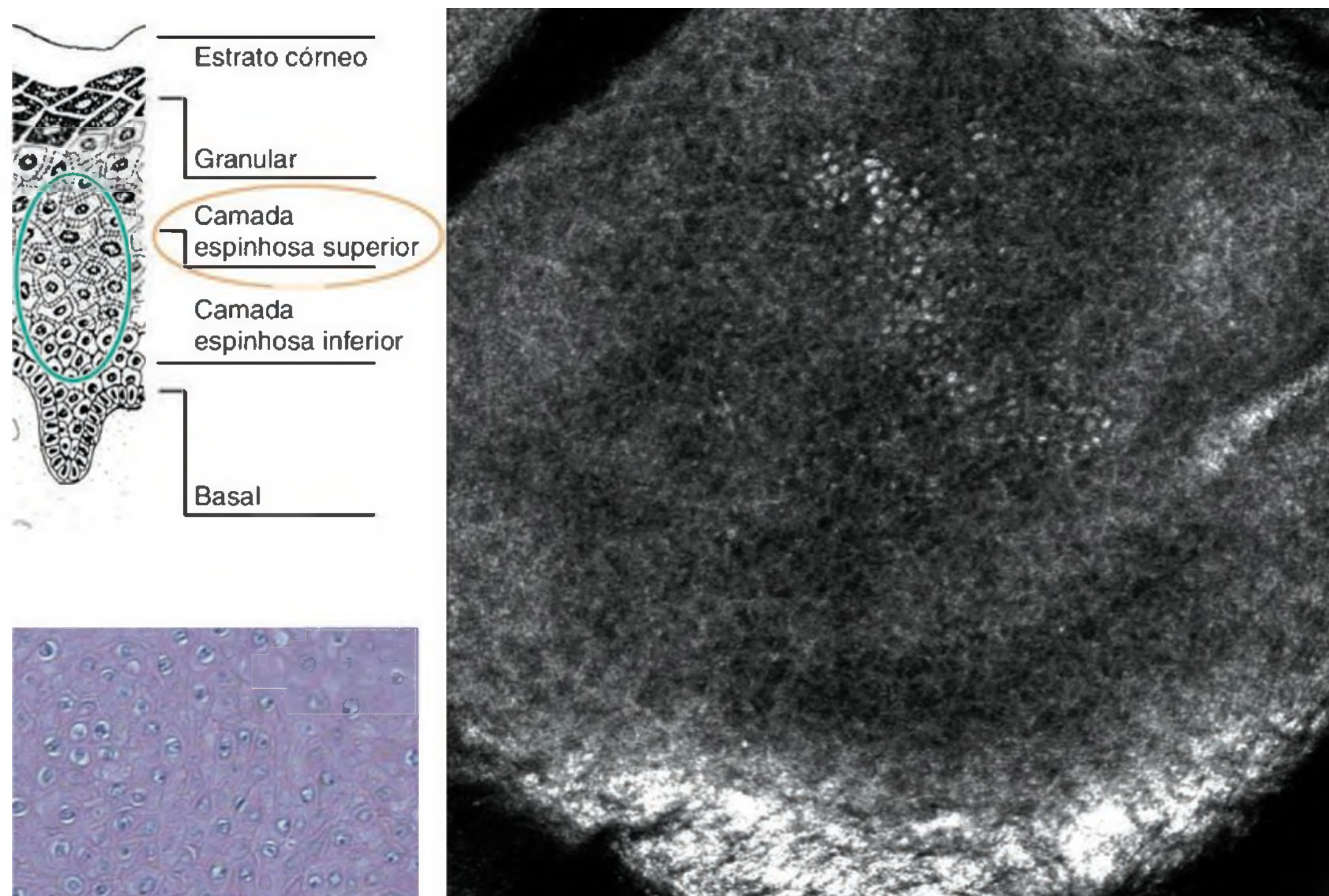


Figura 25.11 Pele normal – Estrato espinhoso. As células têm entre 15 e 25 μm . Arranjo das células em forma de ninho de abelhas, núcleo escuro e uma membrana fina e brilhante. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

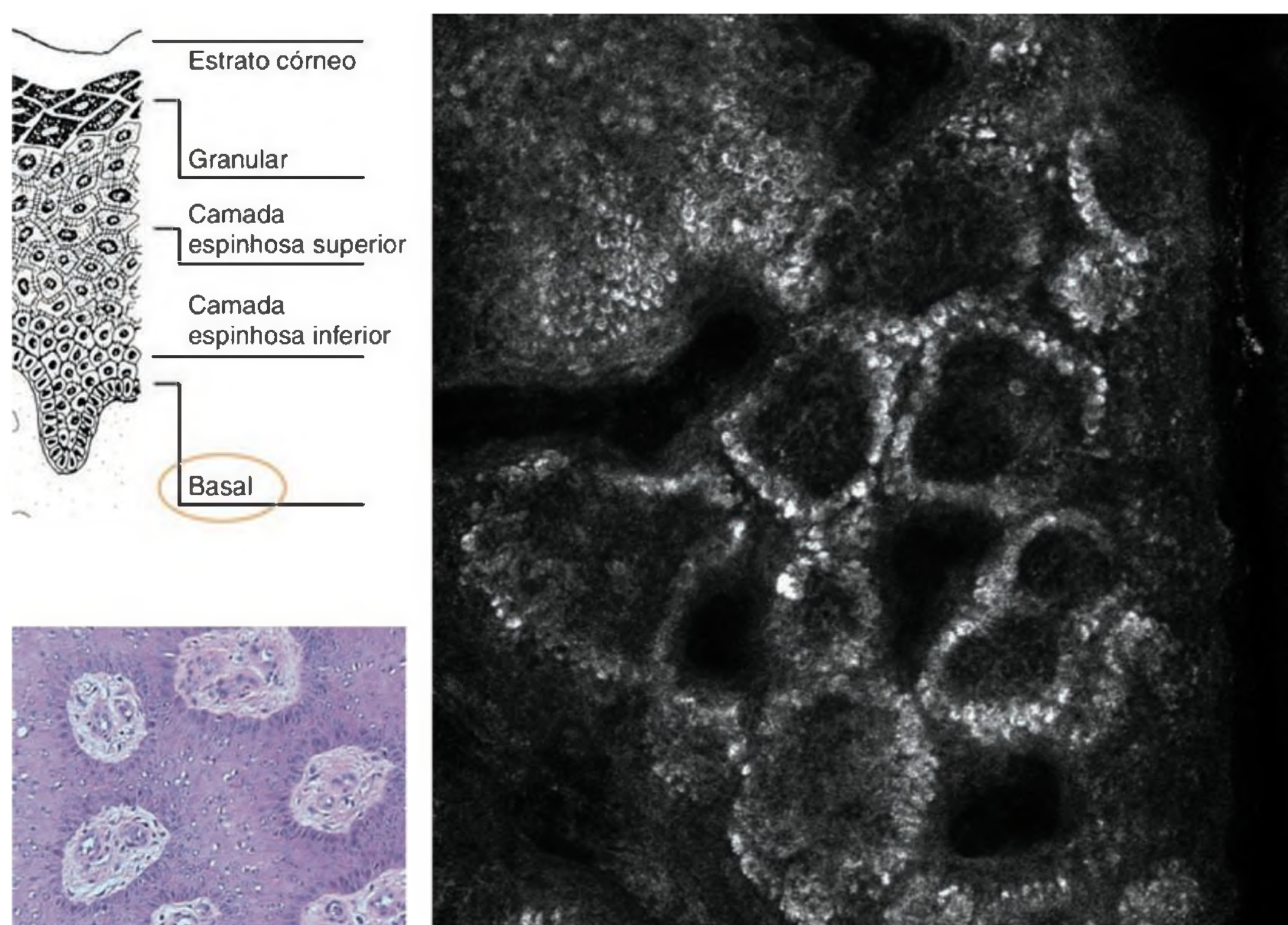


Figura 25.12 Pele normal – Estrato basal (fotótipo IV). A melanina nos “chapéus” sobre os núcleos das células basais provoca um contraste em torno das papilas, com efeito de “colares”. (Imagens cedidas por MAVIG.)

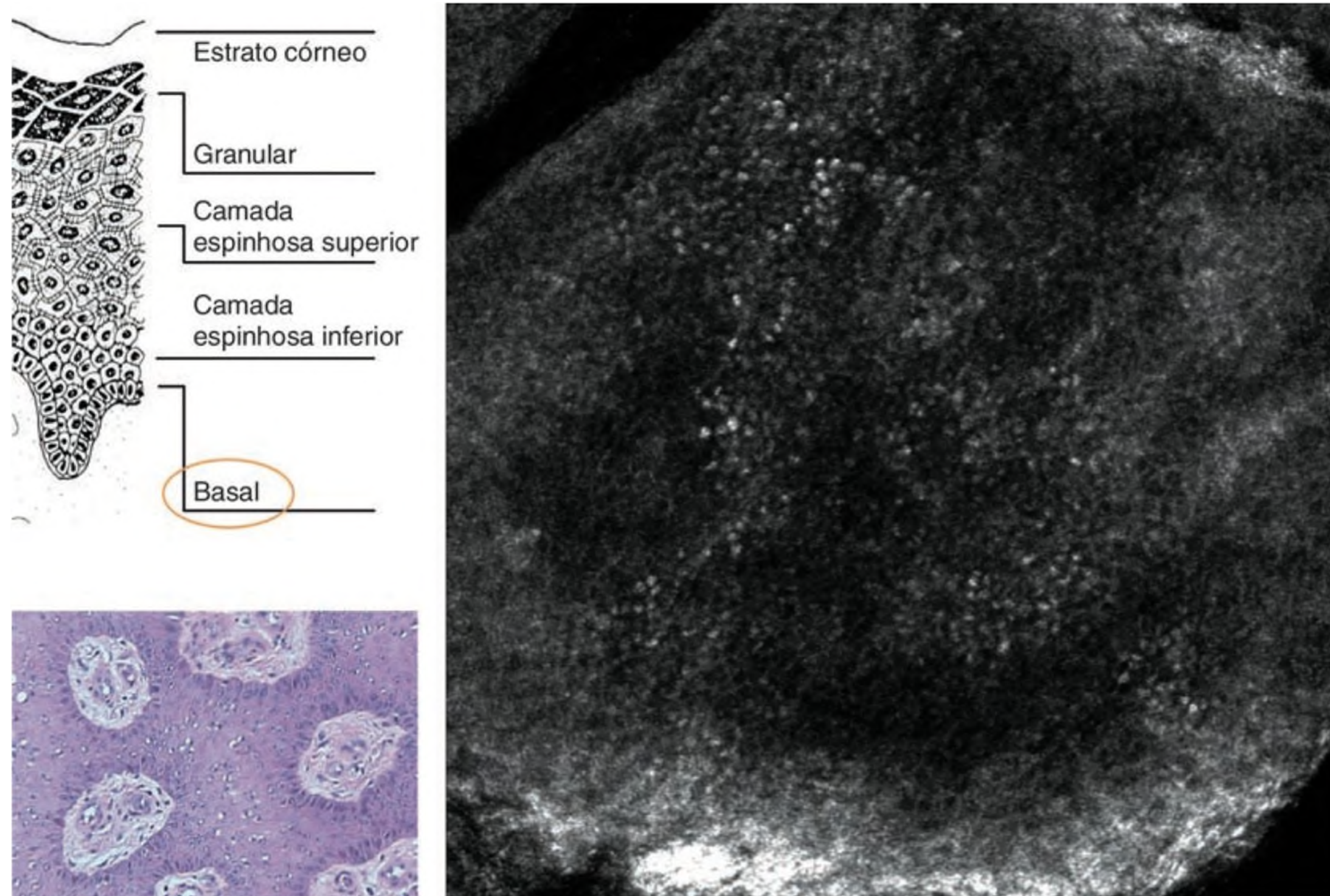


Figura 25.13 Pele normal – Estrato basal (fotótipo II). As células têm entre 7 e 12 μm e são vistas em grupos com o seu núcleo coberto de melanossomas. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

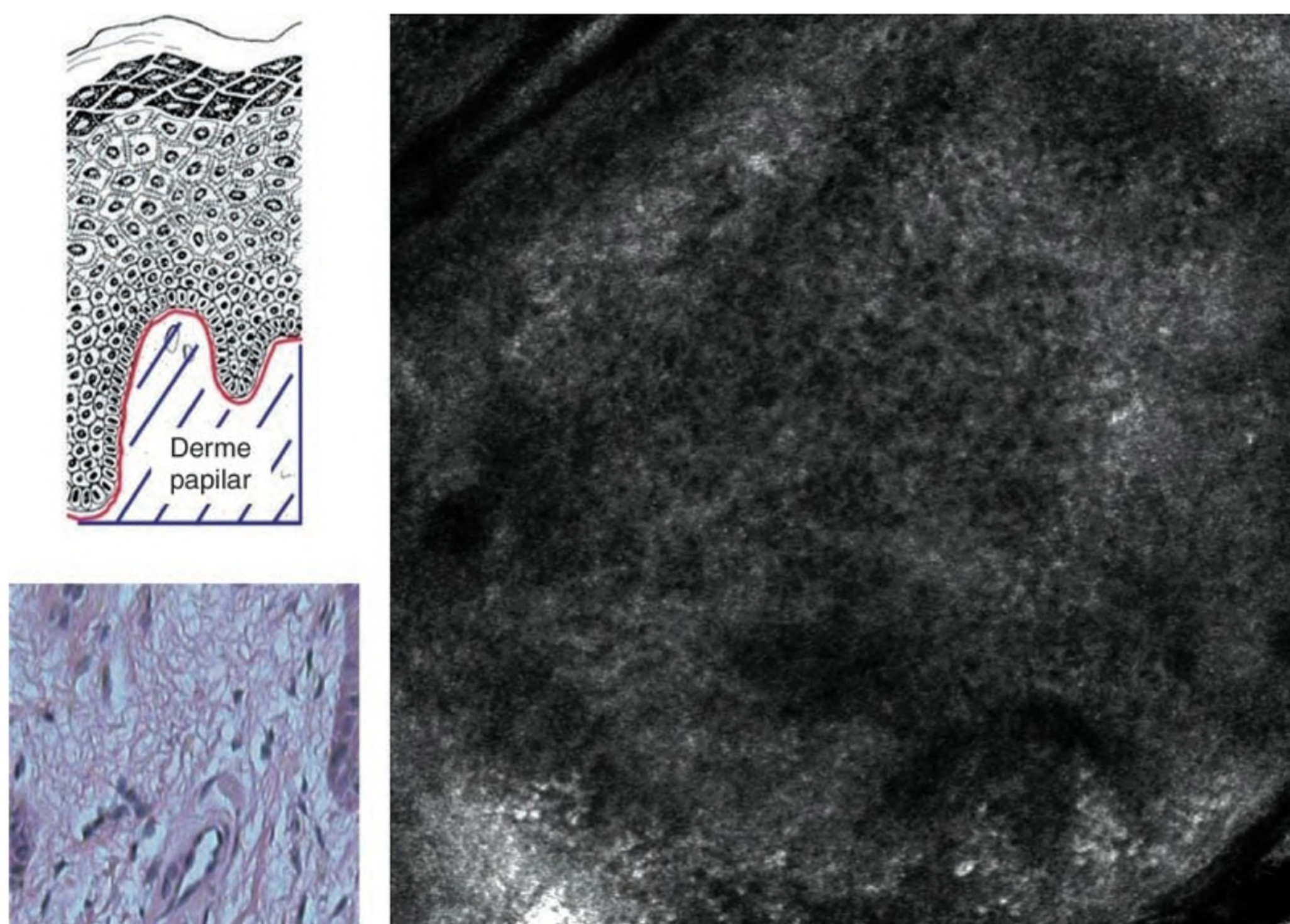


Figura 25.14 Pele normal – Derme papilar. Rede de fibras de 1 a 5 μm e feixes de 5 a 25 μm , de aspecto brilhante. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

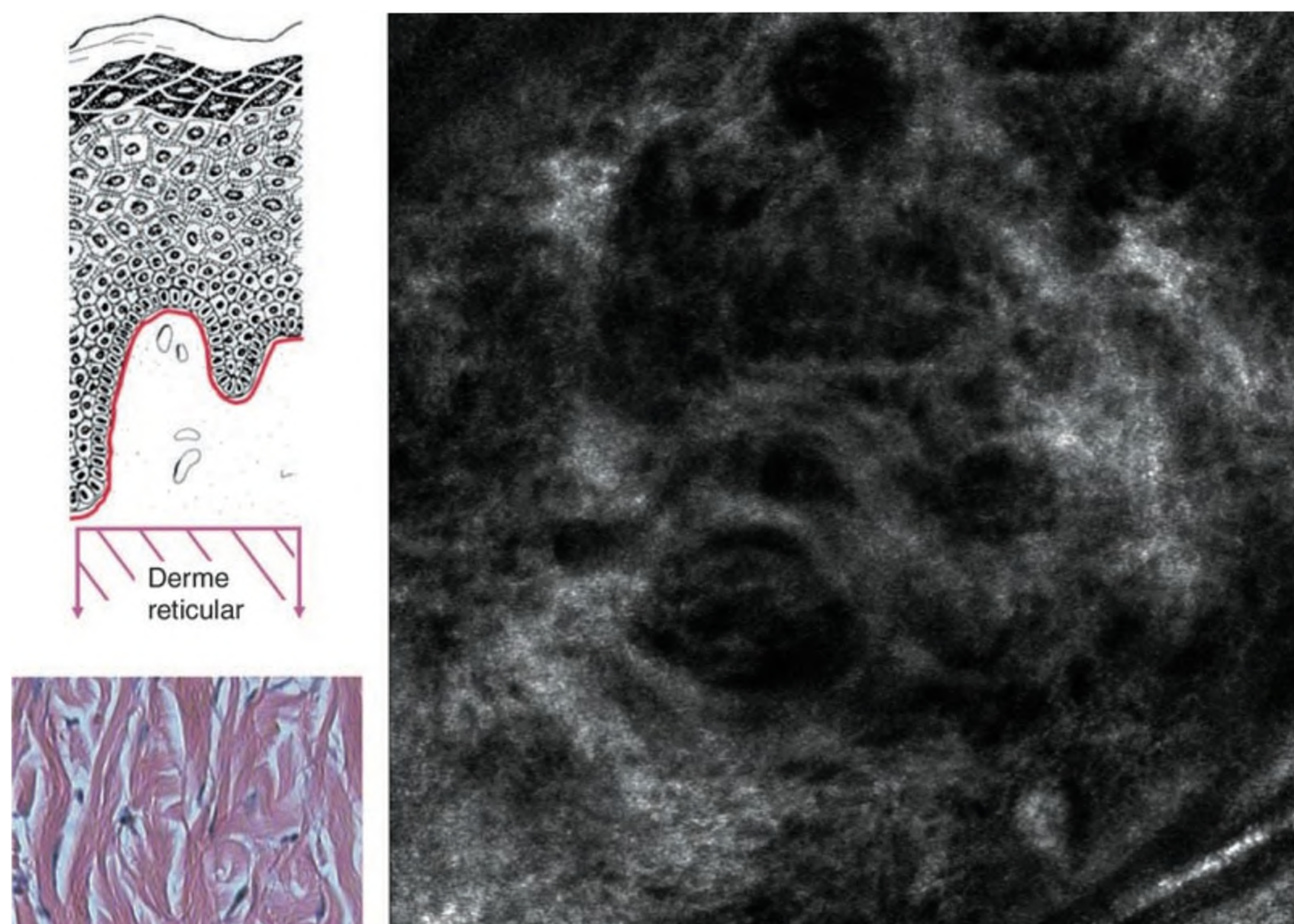


Figura 25.15 Pele normal – Derme reticular. Os feixes de colágeno (mais espessos) se refletem em branco. Campo de 500 μm . (Imagens cedidas por MAVIG.)

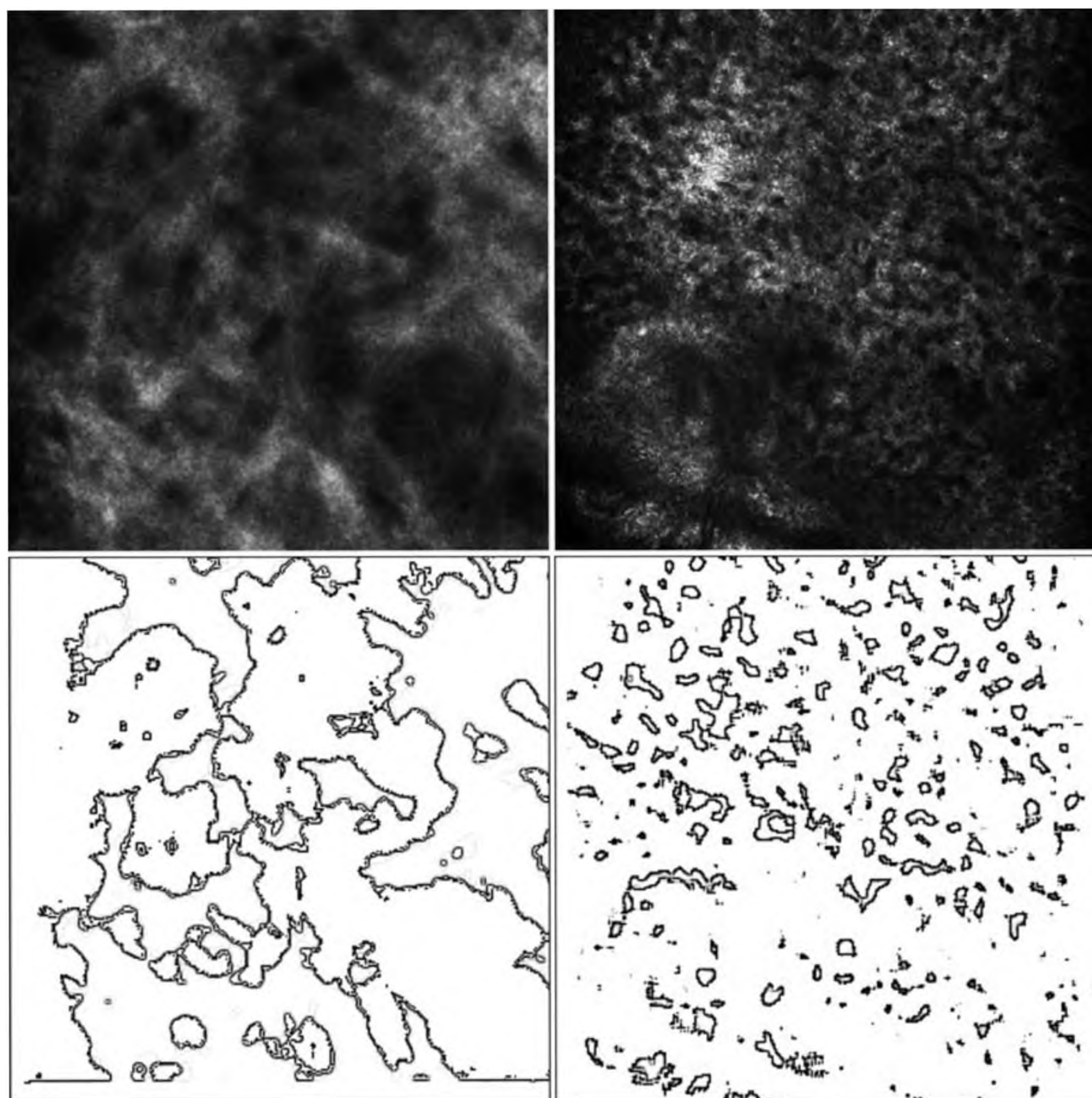


Figura 25.16 Mensuração gráfica com uso do programa ConfoScan. (Imagens cedidas por MAVIG.)

As papilas dérmicas aparecem como círculos escuros envolvidos por anéis claros e brilhantes (que estão em maior ou menor intensidade, dependendo do fotótipo). No interior de cada papila, podemos identificar uma alça capilar e mesmo visualizar os glóbulos vermelhos e a velocidade do fluxo sanguíneo. A MCR é um método melhor para a avaliação da densidade das papilas dérmicas do que a histologia, pois é dinâmica e evita os artefatos de retração de tecidos depois da fixação que são presentes na avaliação histológica.

As diferenças observadas na MCR podem ser analisadas e quantificadas por meio de programas específicos. A Figura 25.16 mostra um exemplo de imagens e a sua representação gráfica por meio do programa ConfoScan.

■ **Diferenças entre a pele do adulto e a da criança**

Em estudos recentes (Stamatas *et al.*, 2010), a MCR foi utilizada como método não invasivo de comparação entre a pele adulta e a do bebê. A análise digital de imagens de MCR mostra que os corneócitos e as células do estrato granulares são menores no bebê que no adulto (comparação da pele das mães e dos seus bebês de 6 meses, Tabela 25.2 e Figura 25.17), possível consequência de uma taxa de proliferação celular maior que a da pele adulta. A densidade das papilas e a sua uniformidade são maiores nos bebês, provavelmente pela demanda aumentada de nutrição. Estes achados são compatíveis com outras publicações que demonstram a redução progressiva de proliferação celular com o envelhecimento.

O estrato córneo e a epiderme são mais finos na pele do bebê. O tamanho dos queratinócitos tanto no estrato córneo como na camada granular nas áreas avaliadas é menor nos bebês. A densidade celular é maior nos bebês. Todas as diferenças entre pele do bebê e da mãe são estatisticamente significativas. Adaptada de Stamatas, *Pediatric Dermatology*. March/April 2010; 27(2).

■ **Diferenças topográficas na pele normal**

Huzaira *et al.* (2001) estudaram as diferenças regionais da pele em 10 adultos entre 23 e 47 anos, de fotótipos I a VI. Eles avaliaram a pele de seis regiões: frontal, malar, face medial e lateral do braço, lombar e perna. Os resultados estão resumidos na Tabela 25.3.

Tabela 25.2 Comparação de parâmetros estruturais entre a pele do bebê e a do adulto.		
	Pele do bebê (± DP)	Pele do adulto (mãe) (± DP)
Espessura do estrato córneo (µm)	7,3 ± 1,1	10,5 ± 2,1
Espessura epidérmica suprapapilar (µm)	29,7 ± 3,4	36,2 ± 5,2
Tamanho dos queratinócitos		
Face interna do braço	949,9 ± 19,1	1.077,6 ± 26,9
Dorso do antebraço	907,3 ± 23,4	1.071,0 ± 25,7
Coxa	953,0 ± 23,8	1.154,4 ± 33,7
Tamanho celular da camada granular	443,6 ± 6,2	475,9 ± 8,3
Densidade celular da camada granular (células/mm²)	1.577,8 ± 45,4	1.382,6 ± 37,4

Tabela 25.3 Diferenças topográficas encontradas na MCR.	
Estrato córneo	Mais brilhante e superfície mais rugosa nas áreas fotoexpostas Mais pronunciado em fotótipos mais elevados
Epiderme	Mais espessa nas áreas expostas
Queratinócitos da camada granular	Densidade mais importante na face comparada a outras áreas do corpo
Queratinócitos da camada espinhosa	Maior densidade nas áreas não expostas
Papilas dérmicas	Circunferência maior nas áreas fotoexpostas, anéis das papilas dérmicas pouco visíveis no fotótipo I e a nitidez aumenta proporcionalmente ao fotótipo
Fibras dérmicas	Áreas expostas: distribuição irregular, compactação e mais obscuro

Com base nos resultados de Huzaira *et al.*, 2001.

► **Parâmetros de MCR da pele acometida por dermatoses**

■ **Envelhecimento cutâneo**

A área de envelhecimento cutâneo é uma das que mais se beneficia com a utilização da MCR, porque, por motivos éticos, a avaliação de produtos cosméticos anti-envelhecimento não pode ser feita por meio de métodos invasivos como a biopsia.

Os primeiros sinais do envelhecimento cutâneo medidos por meio da MCR foram descritos por Sauerman *et al.* (2002), utilizando a versão inicial do VivaScope® (modelo 1000). Na comparação de medidas cutâneas da face interna do braço de voluntários de dois grupos etários, a MCR mostrou alteração dos parâmetros de medida da espessura da epiderme, altura média das papilas dérmicas, densidade de papilas por cm² e número de alças capilares por cm². A correlação entre redução da espessura cutânea e envelhecimento (cerca de 6% por década a partir dos 30 anos) estabelecida por meio de análise morfométrica de biopsias cutâneas foi confirmada pelo estudo de Guérif-Ferreira *et al.* (2010) na medida da altura das papilas dérmicas (p < 0,001, r = -0,854).

As seguintes alterações do envelhecimento cutâneo são identificáveis e mensuráveis por meio da MCR:

- Redução da espessura global da epiderme
- Aumento do tamanho das células do estrato granular (representando a diminuição do *turnover* celular)
- Diminuição do número de papilas dérmicas por área (número de papilas/mm²). Na pele jovem, a junção dermoepidérmica é dominada por papilas dérmicas largas que possibilitam a nutrição da epiderme por meio da difusão dos capilares dérmicos. Com o envelhecimento, as papilas se tornam retificadas e sua densidade diminui. Em pessoas de mais 65 anos, observamos frequentemente, abaixo da junção dermoepidérmica, áreas planas com completa perda das papilas, e a microcirculação consiste em capilares horizontalizados e de diâmetro maior que da pele jovem
- Camada de estrutura fibrosa na derme. A localização dessa camada depende da idade (mais profunda nos jovens).

Recentemente, um estudo do grupo de microscopia confocal italiano (Longo *et al.*, 2011) em 75 voluntários, 15 de cada grupo etário (grupo I < 35; grupo II 36 a 45; grupo III 46 a 55; grupo IV 56 a 65; grupo V > 65) mostrou que a pele

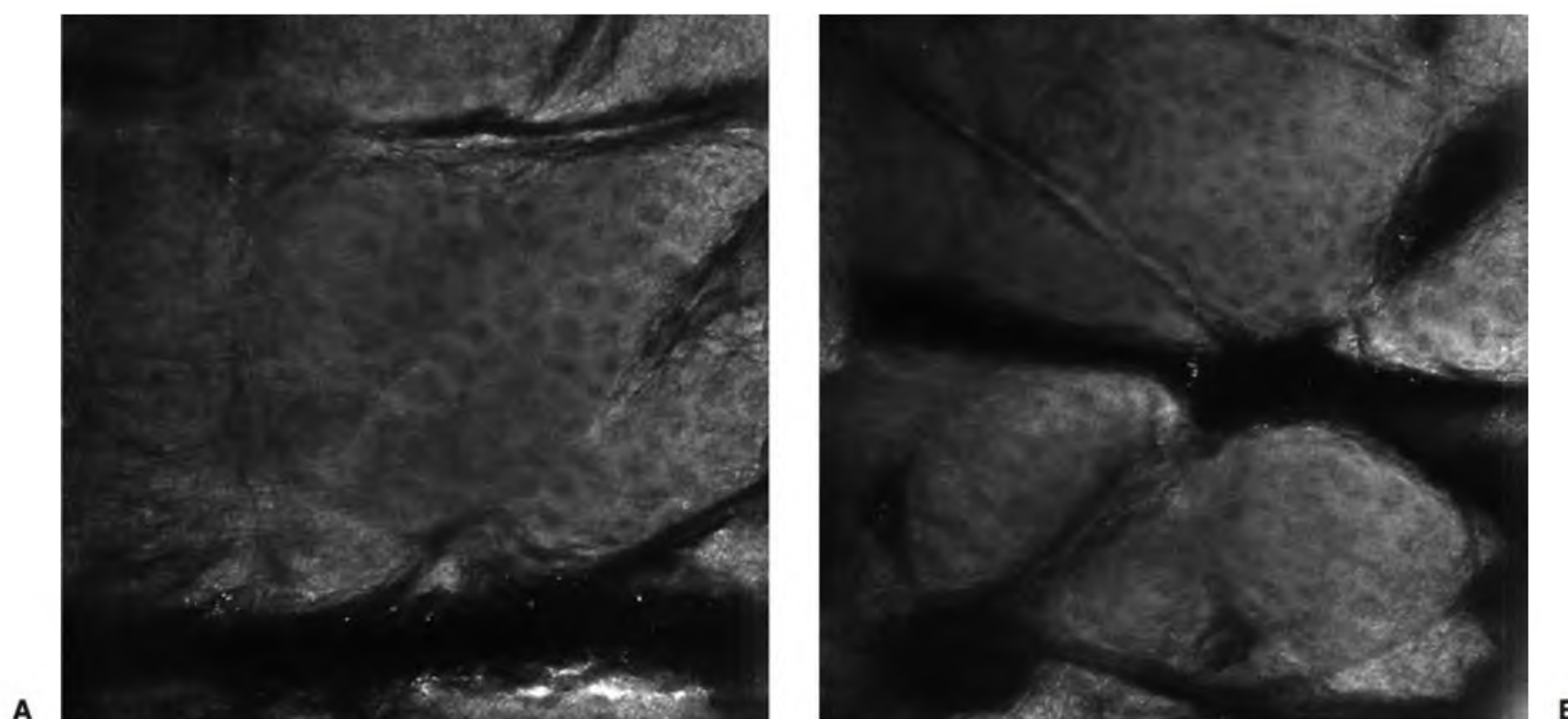


Figura 25.17 Camada granular: comparação entre mãe (35 anos) (A) e bebê (6 meses) (B). (Imagens cedidas por MAVIG.)

jovem é caracterizada por queratinócitos poligonais de tamanho e forma homogêneos, as fendas na superfície cutânea são predominantemente do tipo romboidal, e fibras de colágeno são reticulares finas. Com o envelhecimento, os queratinócitos tornam-se irregulares, as fendas cutâneas tendem a uma distribuição linear, aparecem áreas com distribuição irregular de pigmento e aumento de compactação do colágeno. Todas essas alterações foram significativas com o aumento da idade.

A MCR é um método sensível e reprodutível na avaliação de cosmecêuticos antienvelhecimento. A vitamina C tópica aplicada por 5 semanas provocou o aumento da densidade papilar na pele envelhecida de mulheres após a menopausa quando comparada ao controle com veículo. Em um dos nossos estudos, evidenciamos o aumento dos feixes de colágeno da derme reticular após 12 semanas de uso de um creme à base de retinol (Figura 25.18).

■ Efeitos da radiação ultravioleta

As alterações provocadas pela radiação ultravioleta na pele são bem caracterizadas pela MCR, e podem ser diferenciadas de queimaduras térmicas (apesar de queimaduras solares e

queimaduras térmicas serem consideradas “queimaduras de primeiro grau”).

Ulrich *et al.* (2009) avaliaram os efeitos agudos da exposição UVB, por meio de medidas de MCR antes e depois de 24, 48 e 72 h após a exposição de uma dose eritematosa mínima (DEM). Os efeitos visualizados foram espongiose, o aparecimento de *sunburn cells* (queratinócitos que sofrem apoptose após irradiação), microvesículas e vasodilatação. Os autores não observaram essas alterações nos mesmos voluntários no braço em que houve aplicação de um filtro solar antes da irradiação.

Em outro estudo comparando a pele de áreas expostas e não expostas, as alterações observadas foram a forma irregular das papilas dérmicas (ondulação aumentada na junção dermoepidérmica), o aumento da espessura dos feixes fibrosos de colágeno (visualizados como estruturas espessas e brilhantes na derme) e o aumento das células de Langerhans na camada espinhosa.

■ Melasma e outros distúrbios da pigmentação

A MCR é de grande relevância na avaliação de lesões pigmentares em geral, e é especialmente importante na área de

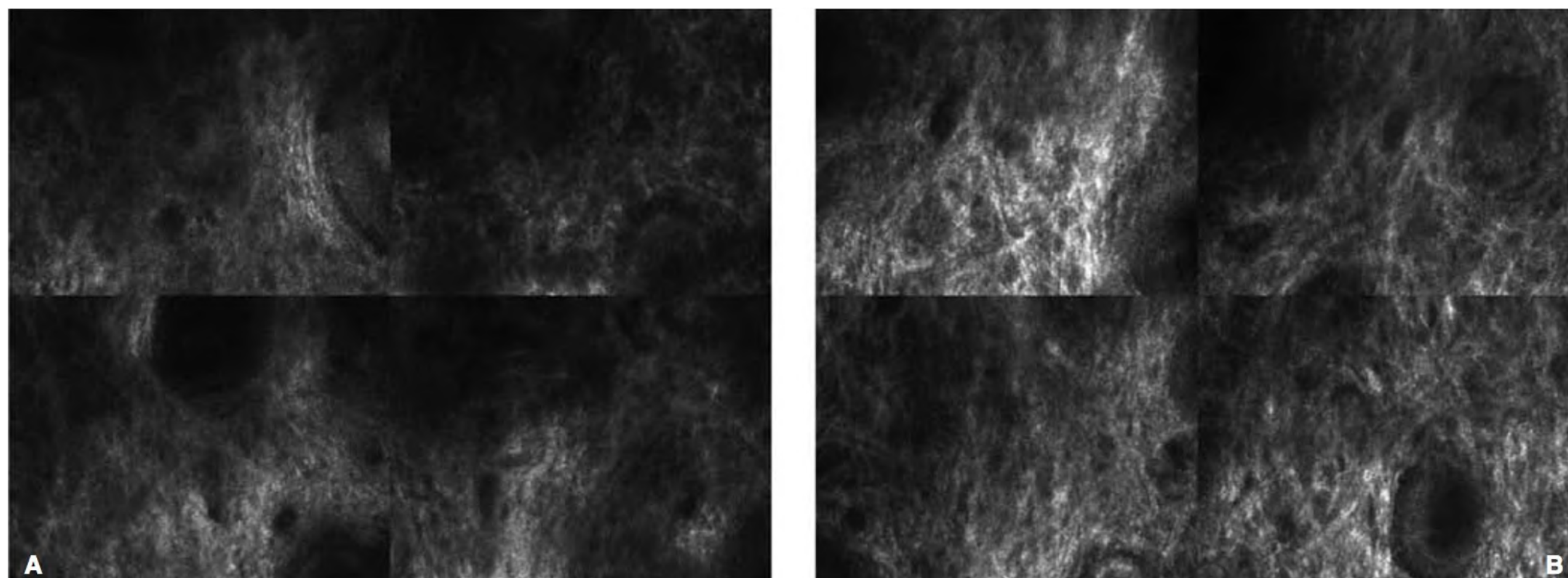


Figura 25.18 Aspecto da derme reticular antes (A) e após 12 semanas (B) de utilização de um produto à base de retinol. O aumento da reflectividade evidencia um aumento de fibras colágenas. (Imagens cedidas por MAVIG.)

Tabela 25.4 Alterações visualizadas 4 dias e 3 semanas após irradiação de 2,5 DEM.

Quatro dias após irradiação	Três semanas após irradiação
Melanócitos (células dendríticas brilhantes) com citoplasma aumentado	Aumento generalizado em número e tamanho de melanócitos
Hiperplasia epidérmica (camada espinhosa menos brilhante)	Queratinócitos da camada espinhosa contêm melanina
Aumento dos dendritos dos melanócitos	–
Aumento do fluxo capilar	–

Adaptada de Yamashita *et al.*, 2007.

cosmecêuticos porque detecta as alterações precoces e subclínicas na resposta de estímulos como a exposição à radiação ultravioleta (UV) (Tabela 25.4).

Yamashita *et al.* (2007) avaliaram as alterações provocadas pela radiação UV e demonstraram, após uma irradiação de 2,5 DEM, o aumento progressivo de melanina do quarto ao oitavo dia após exposição. Os “chapéus” de melanina sobre os núcleos dos queratinócitos são observados até 70 dias após irradiação. A intensidade máxima do eritema ocorreu no segundo dia, e o desaparecimento completo no 29º dia após exposição. As alterações foram todas observadas antes dos efeitos clínicos.

Ardigo *et al.* (2009), em um estudo preliminar, usaram a MCR como método de avaliação de um produto para tratamento de melasma e concluíram que o método é melhor que os previamente utilizados na avaliação do melasma e possibilita não só a avaliação da eficácia do produto, como também a detecção e o controle dos efeitos adversos. A MCR pode detectar o nível de profundidade do depósito pigmentar com sensibilidade e especificidade maiores que as da lâmpada de Wood. A visualização subclínica de efeitos adversos por meio de sinais locais de inflamação (vasodilatação e afluxo de células inflamatórias) possibilita a comparação entre formulações com base não só na eficácia, mas também na tolerância do produto. Isso é particularmente importante no caso de cosmecêuticos para o tratamento do melasma, já que o risco de pigmentação pós-inflamatória nestes pacientes é grande.

■ **Acne, rosácea e comedogenicidade**

A MCR possibilita a avaliação do diâmetro dos orifícios perifoliculares e do infiltrado perivascular inflamatório, parâmetros interessantes a serem considerados em estudos de produtos para tratamento da acne.

A comedogenicidade é uma das mais antigas preocupações no desenvolvimento de cosméticos e produtos de higiene pessoal. O modelo animal de rato foi utilizado extensivamente pela similaridade de seus utrículos com os comedões humanos. Entretanto, como todo modelo animal, não corresponde fidedignamente às condições da pele humana. Além disso, os estudos de cosméticos em animais são proibidos na Europa. A MCR pode identificar microcomedões e pequenas pústulas, sendo um ótimo método para avaliação morfológica e quantitativa, tanto em estudos de comedogenicidade e acneigenicidade quanto na avaliação da eficácia de produtos.

Na rosácea, as imagens da MCR evidenciam um aumento do diâmetro dos ductos pilossebáceos, capilares tortuosos e um infiltrado inflamatório perivascular e perifolicular.

■ **Estrias**

A documentação de estrias para avaliação de resultados terapêuticos é extremamente difícil por meio de fotografias, mesmo standardizadas. Realizou-se um estudo em 2006 para avaliar as estrias por meio de métodos não invasivos (posteriormente apresentado no encontro da European Society of Dermatological Research, 2006). A MCR mostrou-se um método adequado e com correlação histológica. Comparando a MCR da estria e da pele normal anexa (Figura 25.19), observa-se uma retificação da junção dermoepidérmica, desaparecimento das papilas e retificação dos feixes de fibras colágenas da derme papilar. Com a MCR, foi possível observar o efeito de cosmecêuticos com o objetivo de melhorar o aspecto das estrias.

■ **Avaliação da aplicação de produtos tópicos | Penetração e eficácia**

A MCR tem sido utilizada na investigação de permeação e penetração cutânea. A partir dela, diferentes formas de penetração foram identificadas, como áreas *interclusters* (fendas entre “pacotes” de queratinócitos em que a resistência à penetração de moléculas hidrofílicas é menor). A MCR torna possível também a observação da penetração de substâncias através das glândulas sudoríparas e orifícios foliculares, e a sua divisão em “ativos” e “passivos” (Lademann *et al.*, 2003), assim como a formação de microcanais na pele pelos possíveis métodos para aumento de permeação cutânea (Herndon *et al.*, 2004).

Uma das áreas interessantes da utilização da MCR no estudo de penetração cutânea é a de filtros solares. Estes produtos têm uma penetração mínima, mas permanecem na superfície da pele em uma camada homogênea. Esta homogeneidade de distribuição está diretamente relacionada com a sua eficácia. Para observar melhor o padrão de distribuição de filtros solares, os pigmentos fluoresceína ou curcumina podem ser adicionados à formulação de filtro na concentração de 1%. A distribuição cutânea observada após 30 minutos da aplicação evidencia um padrão mais ou menos homogêneo, que pode auxiliar na melhora de uma formulação e/ou na seleção entre diferentes formulações.

A detecção de alterações celulares, especialmente o aparecimento de *sunburn cells*, é uma grande evolução na avaliação da eficácia dos filtros solares na prevenção do fotodano. Até o momento, a “eficácia” desses produtos tem sido avaliada por meio da prevenção do eritema, que é um efeito secundário e que não representa necessariamente os danos estruturais ou celulares. A MCR possibilita a avaliação da eficácia dos filtros, bem como de moléculas antioxidantes.

► **Conclusão**

A microscopia confocal ainda está em desenvolvimento. A interpretação das imagens é provavelmente o maior obstáculo para a utilização da MCR na prática diária. A teledermatologia pode ajudar a superar este obstáculo por meio de aplicações que arquivem e facilitem a transferência de imagens para especialistas (como biopsias que são enviadas ao patologista) que ajudem na interpretação e diagnóstico.

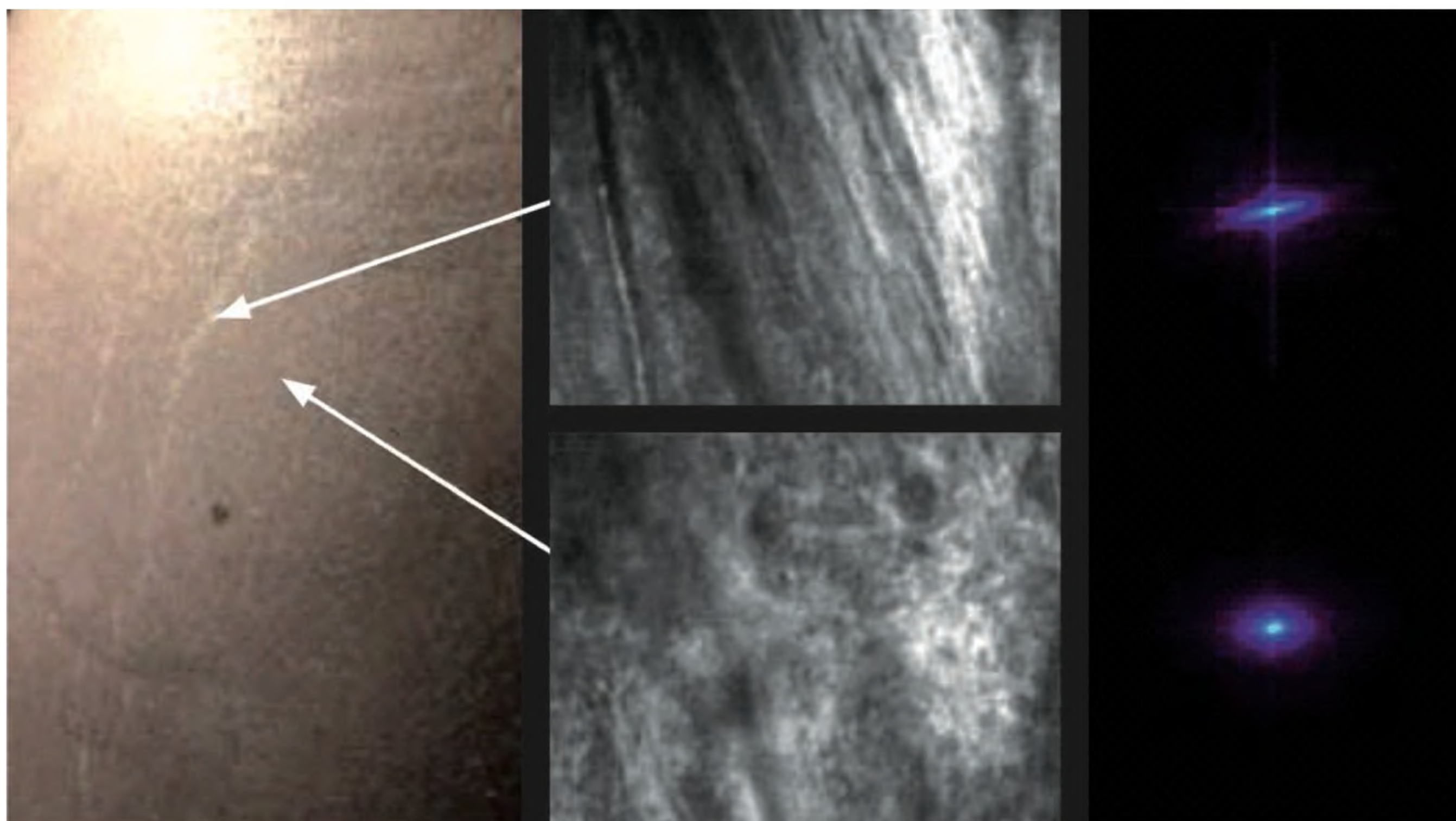


Figura 25.19 Estrias: ausência de papilas dérmicas e orientação retilínea dos feixes de colágeno na derme papilar. (Imagens cedidas por Rossi e Stamatas.)

Especialmente na área de avaliação de cosmecêuticos, a MCR torna possível o desenvolvimento do conhecimento nas áreas de fisiologia cutânea e diferenças entre as diversas populações e os diferentes tipos de pele, a melhora da avaliação da tolerância cutânea e dos efeitos deletérios da radiação ultravioleta, as vias de penetração cutânea e a mensuração objetiva e dinâmica do benefício oferecido por um produto de modo não invasivo. Outro campo interessante para o uso da MCR na avaliação de cosmecêuticos é nos testes de contato exigidos para comercialização de um produto, na detecção precoce de reação e sua sensibilidade na diferenciação entre irritação ou alergia de contato (o que otimiza os testes do ponto de vista qualitativo, temporal e quantitativo).

Embora sua utilização, hoje, seja limitada aos centros acadêmicos e de pesquisa, a microscopia confocal pode ter grande impacto na dermatologia no futuro.

► Bibliografia

- Agero AL, Gill M, Ardigo M, Myskowski P, Halpern AC, González S. In vivo reflectance confocal microscopy of mycosis fungoides: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Sep;57(3):435-41. Epub 2007 Apr 16.
- Ahlgrimm-Siess V, Horn M, Koller S, Ludwig R, Gerger A, Hofmann-Wellenhof R. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Dermatol Sci*. 2009.
- Altintas MA, Altintas AA, Guggenheim MM, Busch K, Niederbichler A, Aust M, Vogt P. Is superficial burn caused by ultraviolet radiation (sunburn) comparable to superficial burn caused by heat – a histomorphological comparison by in vivo Reflectance-Mode-Confocal Microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:1389-93.
- Antoniou C, Lademann J, Richter H, Astner S, Patzelt A, Zastrow L, Sterry W, Koch S. Analysis of the melanin distribution in different ethnic groups by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett*. 2009; 6(5):393-8.
- Ardigo M, Cameli N, Berardesca E, Gonzalez S. Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. November 2010; 24(11):1296-303.
- Ardigo M, Cota C, Berardesca E, Gonzalez S. Concordance between in vivo reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:660-7.
- Astner S, Burnett N, Cheung AC *et al*. The impact of skin color on the susceptibility to irritant contact dermatitis: a non-invasive evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:458-65.
- Astner S, Gonzalez E, Cheung AC, Rius-Diaz F, Gonzalez S. Pilot Study on the sensitivity and specificity of in-vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis of allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(6):986-92.
- Astner S, Gonzalez S, Gonzalez E. Noninvasive evaluation of allergic and irritant contact dermatitis by in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatitis*. 2006; 17:182-91.
- Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, Tahan SR, Astner S, Frankenthaler RA *et al*. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol*. 2004; 140:1127-32.
- Dietterle S, Lademann J, Röwert-Huber H. J. *et al*. In-vivo diagnosis and non-invasive monitoring of Imiquimod 5% cream for non-melanoma skin cancer using confocal laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett*. 2008; 5(10):752-9.
- Gambichler T, Huyn J, Tomi NS *et al*. A comparative pilot study on ultraviolet-induced skin changes assessed by noninvasive imaging techniques in vivo. *Photochem Photobiol*. 2006; 82:1103-7.
- Gambichler T, Sauermann K, Altintas MA *et al*. Effects of repeated sunbed exposures on the human skin. In vivo measurements with confocal microscopy. *Photod Photoimmunol Photomed*. 2004; 20:27-32.
- Gonzalez S, White WM, Rajadhyaksha M, Anderson RR, Gonzalez E. Confocal imaging of sebaceous gland hyperplasia in vivo to assess efficacy and mechanism of pulsed dye laser treatment. *Lasers Surg Med*. 1999; 25(1):8-12.
- González S, Gilaberte-Calzada Y. In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. *Int J Cosm Sci*. 2008; 30:1-17.
- Guérif-Ferreira Y, Oberto G, Berghi A *et al*. In vivo study of age-related skin change through in vivo confocal microscopy. 70th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology 2010, Atlanta, Georgia.

- Herndon T, Gonzalez S, Gowrishankar TR, Anderson R, Weaver JC. Transdermal microconduits by microscission for drug delivery and sample acquisition. *BMC Medicine*. 2004; 2:12.
- Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR, Gonzalez S. Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2001;116(6):846-52. Jan;53(1):60-4. Epub 2008 Sep 30.
- Kang HY, Bahadoran P, Ortonne JP. Reflectance confocal microscopy for pigmentary disorders. *Exp Dermatol*. 2010 Mar;19(3):233-9.
- Kang HY, le Duff F, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP, Bahadoran P. A non-invasive technique, reflectance confocal microscopy, for the characterization of melanocyte loss in untreated and treated vitiligo lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):e97-100.
- Lademann J, Richter H, Otberg N, Lawrenz F, Blume-Peytavi U, Sterry W. Application of a dermatological laser scanning confocal microscope for investigation in skin physiology. *J Laser Phys*. 2003; 13(5):756-60.
- Lange-Asschenfeldt B, Alborova A, Krüger-Corcoran D *et al*. Effects of a topically applied wound ointment on epidermal wound healing studied by in vivo fluorescence laser scanning microscopy analysis. *J Biomed Opt*. 2009 Sep-Oct; 14(5):054001.
- Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinero AM, Pellacani G. Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 17 October 2011 (Article in Press DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.021).
- Middelkamp-Hup MA, Park HY, Lee J, Gilchrist BA, Gonzalez S. Detection of UV-induced pigmentary and epidermal changes over time using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(2):402-7.
- Neerken S, Lucassen GW, Bisschop MA, Lenderink E, Nuijs TA. Characterization of age-related effects in human skin: a comparative study that applies confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2004; 9:274-81.
- Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J *et al*. Sensitivity and Specificity of reflectance mode confocal microscopy for in-vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:923-30.
- Patzelt A, Sterry W, Lademann J. In vivo measurements of skin barrier: comparison of different methods and advantages of laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett*. 2010; 7(12):843-52.
- Pellacani G, Cesinero AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(6):979-85.
- Pellacani G, Cesinero AM, Seidenari S. In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol*. 2005; 152:384-6.
- Pellacani G, Guitera P, Longo C *et al*. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:2759-65.
- Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S, Carrera C, Segura S, Bassoli S, Seidenari S. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2008; 144(12):1597-608.
- Rajadhyaksha M, Anderson RR, Webb RH. Video-rate confocal scanning laser microscope for imaging human tissues in vivo. *Appl Opt*. 1999; 38:1-12.
- Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR and Webb RH. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999; 13:293-303.
- Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol*. 1995; 104:946-52.
- Richard S, de Rigal J, de Lacharriere O, Berardesca E, Leveque JL. Noninvasive measurement of the effect of lifetime exposure to the sun on the aged skin. *Photod Photoimmunol Photomed*. 1994; 10(4):164-9.
- Rieger T, Teichmann A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Lademann J. Evaluation of barrier creams-introduction and comparison of 3 in vivo methods. *Contact Dermatitis*. 2007; 56:347-54.
- Sauermann K, Clemann S, Jaspers S *et al*. Age related changes of human skin investigated with histometric measurements by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol*. 2002; 8(1):52-6.
- Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M *et al*. Investigation of basal cell carcinoma by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol*. 2002; 8(3):141-7.
- Sauermann K, Jaspers S, Koop U and Wenck H. Topically applied vitamin C increases the density of dermal papillae in aged human skin. *BMC Dermatology*. 2004; 4:13 doi:10.1186/1471-5945-4-13.
- Schätzlein AG, Cevc P. Non-uniform cellular packing of the stratum corneum and permeability barrier function of intact skin: a high-resolution confocal laser scanning microscopy study using highly deformable vesicles (Transfersomes). *British Journal of Dermatology*. 1998; 138:583-92. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02166.x
- Stamatas G. *The structural and functional development of skin during the first year of life: investigations using non-invasive methods*. Textbook of aging. 2010, chapter 69.
- Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA *et al*. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatric Dermatology*. 2010; 27:125-31.
- Teichmann A, Heuschkel S, Jacobi U *et al*. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007 Nov; 67(3):699-706.
- Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F *et al*. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34:610-19.
- Ulrich M, Rüter C, Astner S, Sterry W, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Röwert-Huber J. Comparison of UV-induced skin changes in sun-exposed vs. sun-protected skin-preliminary evaluation by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2009 Nov; 161 Suppl 3:46-53.
- Yamashita T, Akita H, Astner S Miyakawa M, Lerner E A, González S. In vivo assessment of pigmentary and vascular compartments changes in UVA exposed skin by reflectance-mode confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2007; 16:905-11.

26

Reações Adversas a Cosmecêuticos

Margarida Gonçalo

Mario Cezar Pires

- Introdução, 274
- Epidemiologia das reações adversas aos cosméticos, 274
- Principais tipos de reações adversas, 275
- Diagnóstico das reações adversas por cosméticos e cosmecêuticos, 282
- Conclusão, 283
- Bibliografia, 283

► Introdução

Os diferentes tipos de produtos cosméticos e cosmecêuticos, mesmo quando aplicados de maneira adequada e nas indicações para a qual são recomendados, podem causar distintos tipos de reações cutâneas, na maioria transitórias e sem gravidade. No entanto, outras podem ter implicações durante toda a vida.

Por exemplo, a sensibilidade à parafenilenodiamina (PPD) de uma tintura capilar ou de uma tatuagem temporária (Figura 26.1) de henna, pode levar a limitações futuras na manipulação de vários produtos com estrutura semelhante à PPD, quer em ambiente profissional, quer em atividades da vida diária. Corantes têxteis, anestésicos locais (benzocaína), borracha negra com isopropil-PPD e filtros solares à base de PABA (ácido para-aminobenzoico) são alguns deles.

► Epidemiologia das reações adversas aos cosméticos

Há poucas referências sobre reações adversas aos cosmecêuticos em conjunto, sendo os relatos isolados e sem valor epidemiológico. Assim, apresentaremos, primeiramente, as



Figura 26.1 Dermatite de contato alérgica à PPD de tatuagem de henna, já em fase de regressão.

principais reações aos cosméticos, sendo os cosmecêuticos mostrados de acordo com os poucos relatos de literatura.

No Brasil, o Departamento de Alergia Dermatológica da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) realizou um teste de contato para verificação de dermatite de contato por cosméticos com a bateria padrão. Ele utiliza as substâncias listadas a seguir:

- Imidazolidinilureia a 2%
- Butil-hidroxitolueno (BHT) a 2%
- Resina tonsilamida/formaldeído a 10%
- Trietanolamina a 2,5%
- Bronopol a 0,5%
- Clorocetamida a 0,2%
- Ácido sórbico a 2%
- Tioglicolato de amônio a 2,5%
- Amerchol L-101 a 100%
- Clorexidina a 0,5%.

A clorexidina é formulada em água; o restante, em vaselina.

Nos testes realizados pelo Departamento de Alergia da SBD, a maior positividade dentre estas substâncias em pacientes com suspeita de dermatite de contato por cosméticos foi para resina tonsilamida/formaldeído. Costuma-se encontrar essa resina em esmaltes e bases para unhas, sob o quadro clínico de eczema agudo ou subagudo localizado, principalmente nas pálpebras (Figura 26.2). No entanto, salientamos que, na bateria padrão, há diversas substâncias encontradas em cosméticos ou mesmo cosmecêuticos, como parafenilenodiamina, formaldeído, perfume-mix, níquel, cobalto, quartênio-15, parabeno e PPD-mix.

Em Portugal, utilizando não só a série básica de alergênicos, mas também as complementares, entre os cerca de 8.500 pacientes testados pelo Grupo Português de Estudos da Dermatite de Contato (GPEDC) durante 2007-2009, os cosméticos responderam por 15,3% das reações alérgicas observadas.

Em estudo na população geral, com 1.022 indivíduos do Reino Unido, foram encontradas 85 pessoas (8,3%) que apresentaram, no mínimo, uma reação adversa a cosmético. Destes 85 indivíduos, 44 realizaram o teste de contato e 11 (1,1%) tiveram uma reação significativa a algum componente de cosmético. Este e outros estudos mostraram que parcela significativa da população apresenta algum tipo de reação a cosméticos. Os



Figura 26.2 Lesões eczematosas subagudas causadas por hipersensibilidade ao esmalte de unha.

cosmecêuticos estão entre os cosméticos e os medicamentos, sendo esperado um maior número de reações.

O maior cuidado das empresas de cosméticos e cosmecêuticos com estudos de segurança de substâncias químicas, tanto pré quanto pós-*marketing*, junto com a vigilância das instituições oficiais e das sociedades científicas relacionadas com o assunto e os alertas da comunidade, tem possibilitado deixar vários produtos livres de ingredientes responsáveis por reações adversas. Atualmente, existe, na Comunidade Europeia, uma lista de substâncias autorizadas para a inclusão em cosméticos e a concentração máxima admitida em diversos produtos.

► Principais tipos de reações adversas

As principais reações dermatológicas aos cosméticos e cosmecêuticos são:

- Síndrome de intolerância aos cosméticos
- Acne e erupções acneiformes
- Hipo ou hiperpigmentação
- Dermatites irritativas
 - Irritação objetiva
 - Irritação subjetiva ou sensorial
- Dermatite alérgica de contato
- Urticária de contato
- Fotossensibilidade (dermatite de contato fototóxica ou fotoalérgica)
- Anexos (unhas e cabelos): distrofias ungueais, onicólises e alopecia.

Algumas reações envolvem mecanismos inespecíficos de reatividade cutânea e surgem às primeiras aplicações e em um número significativo de indivíduos, quando utilizados nas mesmas condições. No entanto, muitas destas reações são imunológicas, ou seja, surgem ao final de várias aplicações. As que implicam sensibilização, ou seja, indução de resposta específica do sistema imunitário, são as dermatites alérgicas de contato, algumas urticárias de contato e as dermatites de contato fotoalérgicas, e não surgem ao primeiro contato.

■ Reações adversas não imunomediadas

Dermatites irritativas

- *Irritação objetiva*: inflamação localizada da pele não mediada por linfócitos ou anticorpos, isto é, não comprometendo o sistema imune. A reação imunológica que ocorre na irritação primária é a resposta inespecífica do sistema imunológica frente ao agressor, mas não se pode considerar esta imunomediada. Depende de fatores endógenos, como predisposição atópica, idade, localização, e de fatores exógenos, como pH do irritante, concentração e potência. Os químicos que produzem irritação como resultado de uma única exposição são denominados irritantes agudos ou primários. O cosmético, ou o cosmecêutico, somente produz irritação primária por erro de fabricação ou qualquer outro problema químico ou erro de aplicação (p. ex., uso no rosto de produto destinado a áreas de pele mais espessa, como mãos e pés). Em concentrações corretas, dentro da validade e bem manipulado, ele não deve provocar irritação primária. Há vários testes pré-comercialização para avaliar o potencial irritativo de um cosmético ou cosmecêu-

tico. Alguns produtos não produzem irritação na primeira aplicação, mas, sim, após uso repetido e cumulativo. São os irritantes fracos. Em geral, realizam-se estudos de irritação cumulativa em animais de laboratório, os quais nem sempre reproduzem as condições de uso no mercado. Assim, raramente, alguns produtos provocam irritação primária em certas pessoas no uso a longo prazo.

As lesões caracterizam-se, principalmente, por eritema, vesículas, bolhas e exsudação, culminando em um eczema agudo (Figura 26.3). Não há disseminação do quadro, restringindo-se as lesões aos locais de contato. Irritações do tipo cumulativa crônica são mais raras com cosméticos ou cosmecêuticos.

- *Irritação sensorial ou subjetiva*: a aplicação do cosmético causando queimação, ardor ou prurido sem alterações detectáveis visíveis ou microscópicas é designada irritação subjetiva. Ocorre em indivíduos suscetíveis e a localização mais comum é a face. Alguns ingredientes que ocasionam tais reações não são considerados irritantes nas concentrações habituais em indivíduos não suscetíveis. Os produtos que mais costumam causar a irritação subjetiva são o dimetilssulfóxido, algumas preparações com peróxido de benzoíla, ácido salicílico, propilenoglicol, ácido benzoico, ácido láctico e 2-etoxi etilmetoxicinamato presentes em alguns cosméticos. O mecanismo pelo qual uma substância provoca esse tipo de irritação ainda não foi bem estudado. Os piretroides, por exemplo, agem no axônio diretamente por interferir com mecanismo de abertura dos canais, disparando impulsos. Sugeriu-se que os irritantes subjetivos tivessem o mesmo mecanismo.

Em revisão realizada na Inglaterra, por Willis *et al.*, em 2001, foram enviados 3.300 questionários a homens e mulheres com perguntas a respeito de intolerância a cosméticos e produtos de *toilette*, com sinais visíveis e sensoriais. A resposta foi positiva para 51,4% das mulheres (sendo 5,8% pele muito sensível) e para 38,2% dos homens (10% pele muito sensível).

Dentre os principais fatores associados à pele sensível, destacam-se os itens a seguir:

- Sexo feminino
- Estado hormonal
- Expectativas culturais em países tecnologicamente avançados
- Pele clara, mais suscetível a queimaduras solares
- Estrato córneo fino
- Diminuição da hidratação da pele



Figura 26.3 Irritação primária por cosmecêutico.

- Rompimento da barreira cutânea
- Maior inervação epidérmica
- Aumento de glândulas sudoríparas
- Aumento de lipídios neutros e diminuição de esfingolipídios
- Lipídios diminuídos
- Perda transepidérmica de água basal alta
- Atopia.

Acne cosmética

A acnegênese e a comedogênese são processos distintos, mas frequentemente relatadas após o uso de produtos no rosto e no couro cabeludo. A acnegênese refere-se à irritação química e à inflamação do epitélio folicular, com material hiper-ceratótico tênue dentro do folículo, com formação de pápulas e pústulas (Figura 26.4). Já a comedogênese consiste na resposta folicular não inflamatória que leva a hiperqueratose compacta do folículo.

A acne facial decorrente de cosméticos aparece rapidamente, enquanto a comedogênese é mais demorada. Há vários compostos implicados, como miristato de isopropil, lanolina, detergentes e alguns corantes. Os produtos oleosos, especialmente em fotoprotetores, têm grande potencial comedogênico. A indústria de cosméticos realiza testes de comedogênese em orelhas de coelhos, mas, muitas vezes, isto não é possível em seres humanos.

Alterações da pigmentação devido a cosméticos

O aumento da pigmentação da pele após uso de cosméticos e cosmecêuticos é mais provável em pessoas de pele mais escura (Figura 26.5). Os japoneses e outros povos de pele amarela também são propensos a ela. Assim, deve-se ter especial cuidado com estas populações. Produtos derivados do coaltar, por exemplo, podem pigmentar. Há diversas fragrâncias com



Figura 26.4 Lesões acneiformes por cosméticos.



Figura 26.5 Pigmentação na face e no pescoço após uso de cosmecêutico em paciente de pele morena.

compostos em que isso ocorre, como benzilassalicilato, óleo *ylang-ylang*, óleo de cananga, bergamota, jasmim absoluto, hidroxicitronela, metoxicitronela, benzila álcool, álcool cinâmico, óleo de lavanda e geraniol, entre outros.

O exame histopatológico mostra degeneração da camada basal, incontinência pigmentar e pouca inflamação. Outros compostos produzem pigmentação, como a parafenilenodiamina (Figura 26.6), o níquel e o bicromato de potássio. A suspensão do agente que provocou a pigmentação melhora o quadro, mas a recuperação é muito lenta.

Por outro lado, alguns cosméticos e cosmecêuticos foram associados a leucodermia. A hidroquinona é o composto comumente relacionado com a despigmentação. Este é o efeito terapêutico desta substância, porém alguns pacientes desenvolvem um quadro conhecido como despigmentação em confete, a qual, cosmeticamente, confere alterações significativas na pele. Em baixas concentrações (até 2%), esta complicação é rara, mas se costuma ver esta substância mais concentrada. Até recentemente, encontrava-se também na forma de monobenziléter de hidroquinona, que causa este efeito adverso com mais frequência e de modo definitivo. A ocronose, na qual há



Figura 26.6 Lesão pigmentar residual em paciente alérgica à parafenilenodiamina.

coloração cinza-azulada da pele, é complicação rara da hidroquinona em altas concentrações e pelo uso a longo prazo, sendo relacionada com a absorção da substância.

■ Reações adversas imunomediadas

Estas reações envolvem a dermatite alérgica de contato, de longe a mais frequente. No entanto, contemplam também a dermatite de contato fotoalérgica e algumas formas de urticária de contato.

Reações imediatas | Urticária de contato

A urticária surge de poucos minutos a horas após o contato com o cosmético/cosmecético, com reações eritemato-papulares ou edematosas pruriginosas rápidas, sobretudo nas áreas de pele mais sensível. Talvez se devam a mecanismo de hipersensibilidade imediata, em razão de IgE específicas, que provocam desgranulação de mastócitos. Porém, na maioria dos casos, são causadas por desgranulação mastocitária inespecífica, como na presença de persulfato de amônio, em descolorantes capilares, e de ácidos benzoico ou sórbico usados como conservantes, de algumas essências de perfumes à base de cinamaldeído ou de oxibenzona em filtros solares.

A urticária imunológica causa mais problemas, pois pode generalizar-se, eventualmente associando-se a outras manifestações dependentes de IgE, até o choque anafilático. Tende, ainda, a aumentar de gravidade em cada novo contato e pode acompanhar-se de reações cruzadas a alergênicos aparentados. Entre os cosméticos/cosmecéticos, são particularmente responsáveis aqueles com vestígios ou extratos de proteínas animais ou vegetais. São exemplos as reações urticariformes ou de agravamento do eczema atópico, após utilização de emolientes contendo extratos de aveia ou de soja ou hidrolisados de proteínas de trigo. Nestes casos, poderá haver, inclusive, reações cruzadas com proteínas de alimentos, com sintomas de alergia alimentar.

Dermatite alérgica de contato

Diferentemente da irritação primária, na dermatite alérgica de contato (DAC) há um mecanismo imunológico envolvido. Trata-se de reação tipo IV, da classificação de Gel e Coombs, ou seja, de hipersensibilidade tardia, a qual envolve linfócitos T específicos do alergênico. Trata-se de uma molécula de baixo peso molecular que penetra na pele intacta, habitualmente um antígeno incompleto ou hapteno que se combina com proteínas da epiderme, formando um alergênico.

Em uma fase inicial, clinicamente silenciosa, nos contatos repetidos do alergênico com a pele, dá-se o processo de sensibilização. Na sua interação direta com células da epiderme (queratinócitos e células dendríticas), o alergênico provoca a ativação destas células e a liberação de citocinas que promovem sua apresentação ao sistema imunitário. A célula dendrítica (células de Langerhans e outras) combinada com o alergênico sofre maturação, libera-se da epiderme e migra até ao gânglio linfático regional, no qual poderá encontrar o linfócito T imaturo, que reconhece especificamente o alergênico. Se houver condições ideais, a célula dendrítica estimula por completo esse linfócito T que prolifera, originando células T efectoras específicas ao alergênico e a células T de memória que o organismo conserva para sempre. Assim, neste indivíduo sensibilizado, ou seja, com número significativo de células efectoras específicas do alergênico, o contato ulterior com o mesmo antígeno provoca em 12 a 48 h reação cutânea com

infiltração de linfócitos T específicos e outras células e liberação de múltiplas citocinas (IL-1, IL-2 e gamainterferona) que contribuem para a resposta de eczema.

Os alergênicos dos cosméticos costumam ser fracos, e para os mais potentes, como a PPD das tintas capilares, algumas essências de perfumes e conservantes, estão regulamentadas as concentrações máximas permitidas de modo a reduzir a probabilidade de sensibilização ou de reação nos indivíduos sensibilizados. Assim, a dermatite de contato alérgica por cosméticos surge, normalmente, ao fim de algum tempo de utilização do produto e não é muito grave. Muitas vezes, manifesta-se apenas por eritema e pápulas pruriginosas discretas ou eczema agudo ou subagudo em locais de pele mais fina, como nas pálpebras. São mais comuns os produtos de aplicação na pele (*leave-on*), porém a aplicação repetida de produtos *rinse-off* (gel de limpeza ou xampu) pode causar DAC.

A DAC por cosméticos ocorre, sobretudo, na face, mas, às vezes, também em locais particulares e com aspectos clínicos peculiares, que fazem suspeitar do diagnóstico – o eczema retroauricular, nas laterais do pescoço e/ou nos punhos, nos quais se aplica a gota de perfume; o eczema da pálpebra, dos lábios ou do ângulo da mandíbula; um tipo de eczema ectópico por contato com o esmalte de unhas; o eczema nos lábios decorrente de batons, creme dental ou colutório; as reações de eczema periungueal associadas a distrofia ungueal decorrente da utilização de unhas de acrígel; o eczema da axila decorrente do uso de desodorantes; as lesões no rosto e no V do decote, poupando o triângulo submentoniano; nas reações de fotossensibilidade aos protetores solares; e as reações mais edematosas do que de eczema vesicular da fronte, pavilhões auriculares e pescoço nas DAC à PPD das tintas capilares (muitas vezes, poupando o couro cabeludo em cuja tinta foi aplicada).

Os principais alergênicos dos cosméticos, comuns a muitas marcas ou tipos de cosméticos, são as essências de perfumes, os conservantes e, mais raramente, outros excipientes, como lanolina ou emulsificantes e antioxidantes. Os filtros solares têm tido utilização crescente, podendo causar DAC a partir de vários tipos de cosméticos. Costumam ser adicionados em condicionadores, xampus ou esmaltes de unhas para prevenir os efeitos do envelhecimento da pele e anexos pela radiação ultravioleta, além de reduzirem a degradação durante eventual exposição aos raios UV, o que aumenta sua “vida” na prateleira antes da comercialização. Além destes alergênicos mais genéricos, devemos considerar outros mais específicos, como as resinas de esmalte e os acrilatos das unhas artificiais, os corantes e outros alergênicos de cosméticos capilares. No entanto, a lista de alergênicos detectados em cosméticos e cosmecéticos não para de aumentar, não cabendo aqui fazer uma listagem exhaustiva.

Perfumes

As essências de perfumes são comuns em cosméticos/cosmecéticos. Mesmo nos considerados sem perfume, existem, por vezes, algumas essências para anular o cheiro desagradável de certos componentes. Eventualmente, são adicionadas a outras com efeitos secundários destas essências, como o farnesol utilizado como antibacteriano em desodorizantes “sem perfume”.

É fácil reconhecer uma DAC ocasionada pelo perfume de um desodorante (envolve o fundo do cavado axilar), por água de *toilette* aplicada diretamente na pele (Figura 26.7) ou por uma loção pós-barba, mas só testes epicutâneos podem confirmá-la em outros cosméticos. A essência mais responsável



Figura 26.7 Eczema de contato por perfume aplicado no pescoço e em axila (normalmente, atinge o cavado axilar, ao contrário do eczema pelos corantes do vestuário, em que este costuma ser poupado).

por DAC é, nos perfumes masculinos, o *Oak moss* (*Evernia prunastri*), obtido por meio da extração de líquens, mas os alergênicos dela, o atranol e o cloroatranol, têm sido progressivamente retirados pela indústria dos perfumes. Outras essências que causam DAC em cosméticos são o eugenol/isoeugenol (em desodorantes e produtos de desinfecção oral), o aldeído e o álcool cinâmicos, o farnesol, o geraniol, o citral, o citronelol e o linalol. Além disso, atualmente, um dos alergênicos mais comuns na Europa é a essência floral Lyrall (*hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde*) presente em desodorantes e em muitos produtos de higiene pessoal ou domésticos.

A frequência desta alergia justificou a inclusão deste alergênico na série básica europeia para testes epicutâneos. Atualmente, existem 26 essências de perfumes cuja lista é obrigatória na rotulagem de produtos na Europa. Daí o interesse em efetuar testes epicutâneos não só com misturas de fragrâncias, mas também com estas 26 substâncias de maneira isolada. A utilização, na série básica, de duas misturas de fragrâncias com 14 alergênicos diferentes possibilita detectar reatividade a perfumes em 6 a 14% de todos os indivíduos que realizam testes epicutâneos, dos quais mais da metade está relacionada com cosméticos.

Conservantes

A metilisotiazolina, usada de maneira isolada ou combinada com clorometilisotiazilina (Kathon CG) (Figura 26.8), o formadeído e os liberadores de formadeído (bronopol, diazolidinil ureia, DMDM hidantoína, imidazolidinil ureia e quartênio-15) (Figura 26.9) e o iodopropinilbutilcarbamatato são os principais conservantes responsáveis por DAC em cosméticos.

Um dos mais frequentes sensibilizantes na última década, o metildibromoglutaronitrilo, costuma ser utilizado em mistura



Figura 26.8 Eczema em pálpebras decorrente de xampu contendo Kathon CG (isotiazolina/metilisotiazolina).



Figura 26.9 DAC por loção pós-barba (A), contendo o conservante liberador de formadeído – imidazolidinil ureia, com testes epicutâneos positivos (B).

com o fenoxietanol (Euxyl K400), mas foi proibido na Europa para todos os tipos de cosméticos. Atualmente, a metilisotiazolína presente em xampus, sabonetes líquidos ou *toilettes* para limpeza da pele ou para a higiene de bebês configura-se como um dos principais sensibilizantes.

Detecta-se o formaldeído propriamente dito em produtos de cuidado da pele e cabelos, cosméticos, desodorantes, sabões líquidos, detergentes líquidos e vários outros. A diazolidinil ureia, a imidazolidinil ureia e o quartênio-15, naturalmente alergênicos ou porque liberam formaldeído, podem causar DAC em hidratantes ou emolientes (quartênio-15 ou quartênio-18), alguns para utilização na pele previamente lesada, mas também em xampus ou outros produtos sem enxágue. Outros liberadores, como o bronopol e a DMDM hidantoína, são mais raramente responsáveis por DAC por cosméticos, mas bastante encontrados em xampus, condicionadores etc.

Os parabenos são muito utilizados como preservativos, mas não costumam causar DAC. O “receio” dos parabenos em termos de DAC ou outros efeitos indesejáveis, principalmente de nível hormonal, também parece ter pouco sustento científico, em especial para os parabenos de cadeia lateral curta como o metil e o etilparabeno.

O triclosana (Irgasan DP 300), antisséptico usado em alguns produtos como sabonetes e xampus, sobretudo para utilização em pele lesada, faz parte da bateria padrão de alergênicos no Brasil, no entanto raramente provoca sensibilização. O timerosol é altamente sensibilizante, mas, muitas vezes, sem relevância. O uso deste antisséptico em medicamentos e cosméticos foi proibido no Brasil e na Europa há alguns anos. Porém, salientamos que existe reação cruzada comprovada entre o timerosol e alguns anti-inflamatórios não hormonais, como o piroxicam. Todos os indivíduos alérgicos ao timerosol devem ser alertados para evitar ingerir o piroxicam e seus derivados.

Antioxidantes

Dos antioxidantes, os galatos, como o galato de propilo, utilizado em batons (Figura 26.10), o butil-hidroxianisol, o butil-hidroxitolueno e a tert-butil-hidroquinona, presentes em vários cosméticos para evitar sua degradação, são também ocasionalmente responsáveis por DAC. Outros antioxidantes, incluídos em cosméticos/cosmecêuticos com o objetivo de prevenir e tratar o fotoenvelhecimento, como a vitamina E (tocoferol), a vitamina C (ácido ascórbico) e a ibedenone ou hidroxidecil ubiquinone, um análogo sintético da coenzima Q10 (CoQ10), têm sido responsáveis por casos de DAC no rosto.



Figura 26.10 Dermatite de contato dos lábios por galato de propilo proveniente de batom.

A vitamina E, muito popular e comercializada como “produto natural”, foi responsabilizada por DAC pelo grupo Norteamericano de Dermatite de Contato em dois casos entre os 626 pacientes testados e DeGroot (1988) relatou 4 casos positivos com acetato de tocoferol a 10% em *petrolatum*. Assim, considera-se a vitamina E um sensibilizante raro.

Outros veículos

Nos xampus e géis de limpeza, o responsável pela reação adversa pode ser o surfactante cocamidopropilbetaína ou, mais precisamente, um contaminante desta, a oleamidopropil-dimetilamina. Outros surfactantes têm também sido responsáveis por DAC, como os acilglicosídeos. Destes, destaca-se o decilglicosídeo, utilizado como surfactante do Tinosorb M® e que é o responsável pelos vários casos de DAC por este filtro solar (Figura 26.11).

A lanolina, o miristato de propilo, o álcool cetílico, o butilenoglicol e o propilenoglicol e a etilenodiamina estão entre os excipientes de cremes com efeito emoliente ou umectante que mais ocasionam DAC por cosméticos. Alguns produtos de ori-



Figura 26.11 Dermatite alérgica de contato de face e pescoço por decilglicosídeo presente no Tinosorb M® de vários fotoprotetores e emulsões de limpeza utilizados (A), comprovada por testes epicutâneos (B).

gem vegetal/animal, como extratos de arnica ou de camomila e o própolis, foram também ocasionalmente implicados nestas reações. O piritionato de zinco, um cosmecêutico encontrado em alguns xampus, dá reação cruzada com piperazina, uma dietilamina, que, por sua vez, reage cruzadamente em pacientes alérgicos à etilenodiamina.

Cosméticos capilares

Entre os cosméticos capilares, convém atentar mais às frequentes reações adversas às tintas capilares do que aos produtos de permanente (monotioglicolato de glicerilo e tioglicolato de amônia), estes últimos responsáveis, sobretudo, por DAC entre os profissionais cabeleireiros. Os alergênicos das tintas capilares permanentes e semipermanentes têm por base a parafenilenodiamina (PPD) ou outras moléculas com estrutura semelhante e que, com muita frequência, reagem de modo cruzado (o-nitro-PPD, paratoluenodiamina, pirogalol, 3 ou 4-aminofenol etc.). A sensibilização às tintas capilares ocorre tanto em nível profissional quanto no utilizador final, sendo, por vezes, também fonte de sensibilização à PPD a exposição às tatuagens temporárias, de henna, mas que contêm até 30% de PPD para melhorar sua eficácia e sua durabilidade.

A DAC por tintas capilares costuma ser grave, podendo comprometer o couro cabeludo com lesões exsudativas que aglutinam os cabelos, mas, na maioria dos casos, poupa as áreas pilosas e surge como reação predominantemente eritematoedematosa, sem vesículas ou exsudação, que se inicia na orla frontal, nos pavilhões auriculares e regiões retroauriculares, por vezes progredindo com edema em pálpebras e toda a face (Figura 26.12). Há também necessidade de intubação endotraqueal, devido à compressão dos órgãos respiratórios superiores por este edema.

A sensibilização à PPD parece ser mais frequente no sul da Europa, onde são usadas colorações mais escuras ou onde há necessidade de repetir mais vezes os procedimentos de pintura para manter melhor estética. Para reduzir a sensibilização, é importante, durante o processo de coloração ou de lavagem após a coloração, diminuir o contato com as áreas não pilosas e evitar colorir cílios e supercílios. Os indivíduos de alta sensibilidade poderão apenas fazer mechas ou descolorações ou usar tintas à base de pigmentos que se eliminam a cada lavagem.

As tintas naturais à base de henna são outra alternativa, mas dão apenas coloração acobreada e não é raro que, mesmo nestas tintas ditas naturais, haja inclusão de PPD ou de análogos. Para evitar frequentes sensibilizações à PPD, as diretivas internacionais têm limitado as concentrações admitidas nas tintas capilares, pois não se pensa, ainda, na substituição da PPD ou dos seus análogos, por substâncias com estrutura química distinta e que consigam os mesmos objetivos.

Cosméticos ungueais

Esmaltes raramente causam DAC em volta redor das unhas (Figura 26.13), mas, por vezes, são responsáveis por dermatite de contato ectópica no nível da face, nos locais onde há contato frequente com as unhas (pálpebras, lábios superior, região malar ou ângulo da mandíbula). O principal alergênico é a resina de tosilamida formaldeído ou toluenossulfonamida formaldeído, mas outros alergênicos como ftalatos e acrilatos podem ser responsáveis.

Com relação a cosméticos ungueais, observamos ainda DAC decorrente da atual moda das unhas artificiais de gel. Existem dois tipos principais de unhas artificiais: as pré-feitas,



Figura 26.12 A e B. Reação edematosa de orla frontal, pálpebras, pavilhões auriculares e faces laterais do pescoço após pintura de cabelo.



Figura 26.13 Eczema periungueal por esmalte de unhas incorretamente aplicado também nas pregas periungueais.

que se fixam à unha normal com cola à base de cianoacrilato, que, raramente, causa DAC, mas podem provocar distrofia ungueal; as designadas unhas de gel em que, sobre a unha normal, com auxílio de molde, é formada uma unha em gel de metacrilato, exposta à radiação ultravioleta para polimerização, formando-se a estrutura final dura do leito ungueal. Estes acrilatos sensibilizam muito frequentemente as técnicas

de estética que realizam estas tarefas, mas, por vezes, as utilizadoras também desenvolvem um eczema periungueal devido a restos não polimerizados de acrilatos que penetram nas pregas periungueais (Figura 26.14).

Quando este eczema é exuberante pode também associar-se a distrofia ungueal por prejudicar o normal crescimento do prato ungueal. A maioria destes casos de DAC é detectada com o teste epicutâneo ao 2-hidroximetilmetacrilato (HEMA) ou 2-hidroxipropil-metacrilato (HPMA).

Dermatite fotoalérgica de contato

Na dermatite fotoalérgica de contato (DFAC), as lesões ocorrem nas áreas fotoexpostas, na quais houve simultaneamente exposição da pele à molécula fotoativa e à radiação UV. É importante lembrar que para algumas substâncias a sua retenção na pele pode ser prolongada e distante em horas/dias da exposição solar e mesmo assim causar fotoalergia, como acontece com o cetoprofeno. As manifestações têm padrão de eczema semelhante à DAC, mas, por vezes, podem ocorrer reações predominantemente fototóxicas com lesões bem limitadas de exagero do eritema solar, bolhas tensas e pigmentação residual.

A introdução de um novo cosmético obedece a regras rígidas de vigilância do seu potencial fotossensibilizante. Assim, a inclusão de perfumes com bergapteno ou outros psoralenos, responsáveis por dermatites em berloque por reação fototóxica no local onde se colocava e por onde escorria o perfume, ou as dermatites fotoalérgicas ao *musk ambrette* em *aftershaves* com aspectos liquenoides e pigmentação residual ou com evolução para fotossensibilidade persistente, já não se observam nos nossos dias.

Os principais fotossensibilizantes são os filtros UV, mas mesmo entre estes os mais problemáticos foram retirados do mercado como o isopropildibenzoilmetano e o PABA (ácido para-aminobenzoico). Atualmente, a oxibenzona e o octocrileno são os principais responsáveis, tanto por DAC como DFAC, nestes casos com a particularidade de haver reação cruzada com o cetoprofeno, anti-inflamatório não esteroide usado topicamente, ou com o fenofibrato, um antilipemiante de uso sistêmico. Os cinamatos, a benzofenona 4, o metilbenzilideno cânfora, o ácido fenilbenzimidazolsulfônico, o homosalato são mais raramente causa de reações alérgicas ou fotoalérgicas (Figura 26.15).



Figura 26.15 A. Eczema de contato alérgico e fotoalérgico devido a filtros solares contidos em vários fotoprotetores e cremes de dia. **B.** Teste epicutâneo positivo ao etil-hexil p-metoxicinamato (reação igual nos testes irradiados e não irradiados) e testes positivos apenas após irradiação – fotoalergia – a outros filtros UV: isoamil p-metoxicinamato, PABA, tert-butildibenzoilmetano, metoxibenzilideno cânfora e ácido benzimidazolsulfônico.



Figura 26.14 Eczema de contato periungueal por acrilatos de unhas artificiais.

Dermatites de contato ocupacionais por cosméticos

Entre os profissionais que mais frequentemente desenvolvem reações adversas aos cosméticos, destacamos as cabeleireiras, as técnicas de unhas e dos gabinetes de estética. Sofrem, sobretudo, de eczema das mãos, mas pontualmente por evaporação/pulverização de alguns alergênicos ou por transporte pelas mãos, podem ter lesões à distância (dermatite *airborne* ou aerotransportada ou dermatite ectópica).

Nas cabeleireiras, as mãos sofrem frequentemente dermatites irritativas devido ao uso repetido de xampus ou de outros géis de limpeza e ao trabalho úmido, o que facilita ulterior sensibilização a outros cosméticos capilares (tintas capilares, branqueadores e produtos de permanente) ou aos conservantes/perfumes dos xampus. As técnicas de unhas de gel sofrem importantes eczemas de contato profissionais das mãos, sobretudo das polpas digitais, muitas vezes atingindo também a face, por sensibilização aos acrilatos altamente sensibilizantes



Figura 26.16 Dermatite de contato alérgica a acrilatos em técnica utilizadora de unhas de gel, com padrão predominante de pulpíte e lesões periungueais.

e que facilmente atravessam as luvas de borracha utilizadas como proteção (Figura 26.16).

► Diagnóstico das reações adversas por cosméticos e cosmecêuticos

O aspecto clínico e localização das lesões, bem como a relação temporal com a utilização do cosmético ou cosmecêutico são bons indicadores de possível reação adversa. Importa contudo saber que o tempo que medeia entre o início da utilização de um cosmético e o surgir da reação adversa é variável, desde minutos a horas nas reações imediatas, a vários dias nas reações por irritação cumulativa (p. ex., cremes antienvhecimento à base de retinoides), ou mesmo meses em reações acneiformes e pigmentadas. A suspensão e substituição do cosmético suspeito e a sua eventual reintrodução são importantes para efeitos de diagnóstico. Importa ainda ter a noção que algumas reações não regredem logo com a suspensão, como as reações acneiformes e pigmentadas e que, em algumas situações de irritação da pele ou da pele com eczema, qualquer cosmético que se tente reintroduzir pode ser difícil de tolerar.

Nas reações em que se suspeita da existência de reações de hipersensibilidade de contato devem ser realizados os testes cutâneos, de acordo com o tipo de reação – testes imediatos abertos e teste da picada nas urticárias de contato e testes epicutâneos nas DAC. Os testes fotoepicutâneos, com aplicação dos alergênicos em duplicado e irradiação de uma série com 5 J/cm² de UVA, em particular em eczema da face, podem ter indicação, pois algumas substâncias só se tornam alergênicas após a irradiação por UV (Figura 26.17).

Para a realização dos testes epicutâneos devemos utilizar sempre a série básica ou padrão de alergênicos, que inclui vários componentes de cosméticos (PPD das tintas capilares, duas misturas de perfumes, o Lyril e o bálsamo-do-peru ou *Myroxylon pereirae* das essências de perfumes, os conservantes formaldeído, quartênio-15, o Kathon CG, o metildibromoglutaronitrilo e a mistura de parabenos, os álcoois da lanolina de alguns excipientes). Ainda, consoante o tipo e localização do eczema, devem ser utilizadas séries complementares de alergênicos (cosméticos, perfumes, filtros solares e, eventualmente,

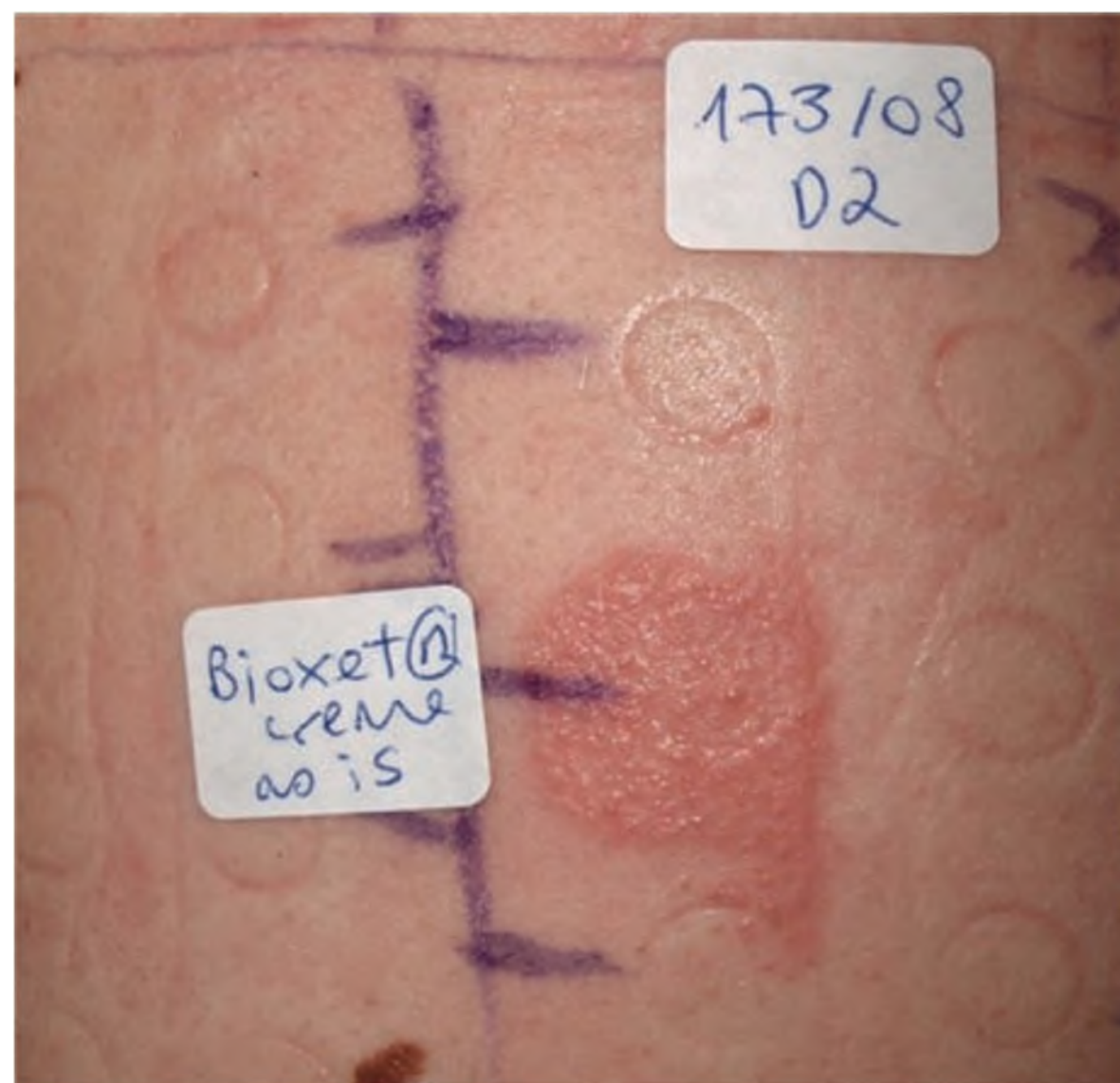


Figura 26.17 Teste epicutâneo positivo a creme Bioxet®, utilizado para retardar o crescimento piloso, mas cujo alérgeno não foi identificado.

de cosméticos capilares ou ungueais). É sempre importante ainda testar os produtos utilizados pelo doente, em teste aberto para os produtos *rinse-off*, podendo os outros ser normalmente aplicados nas câmaras para testes epicutâneos (Figura 26.17).

É de notar, contudo, que muitas vezes os testes com o cosmético tal qual podem ser falsamente negativos ou porque o responsável pelo eczema existe no cosmético em uma concentração baixa e incapaz de desencadear a reação visível ou porque a aplicação do teste na pele do dorso não consegue o mesmo efeito de penetração que, por exemplo, na pele fina da pálpebra.

Nestes casos, e sempre que há suspeição, pode ser realizado um teste de uso ou ROAT (*repeated open application test*) com o cosmético. Para tal, aplica-se diariamente uma gota do produto na prega antecubital (flexura do membro superior) até fazer reação e pelo menos durante 14 dias. Caso seja este o verdadeiro agente causal, deverá ocorrer reação eritematopapular e pruriginosa (Figura 26.18), muitas vezes iniciando-se com pápulas isoladas correspondendo às áreas de penetração perifolicular. Na parada da aplicação, quando as lesões ainda persistem algum tempo, caracteriza-se a alergia ao produto



Figura 26.18 Presença de pápulas eritematosas em paciente que realizou o teste aberto de aplicação repetida (ROAT).

testado. O desaparecimento rápido da reação favorece o diagnóstico de irritação primária.

► Conclusão

Com o advento dos investimentos milionários que as empresas dos ramos de produtos cosméticos e, mais recentemente, de produtos cosmecêuticos estão realizando nas últimas décadas, com a colocação de produtos cada vez mais audaciosos em suas promessas e nas substâncias que os compõem, é de esperar que a incidência de reações adversas a estas categorias só venham a aumentar.

O tratamento médico deve ser adequado à reação adversa observada e passa sempre pela suspensão e eventual substituição do cosmético. Em casos de suspeita de reações de hipersensibilidade, como nas dermatites e urticárias de contato, os testes cutâneos podem dar indicações preciosas.

Uma vez identificado o alergênico é possível, com consulta prévia da rotulagem dos cosméticos e cosmecêuticos que é obrigatória, evitar as substâncias a que cada um é alérgico. Porém, como esta rotulagem se faz de acordo com a designação INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) não é fácil por vezes ao cidadão comum identificar alguns alergênicos, como, por exemplo, a essência Lyrál, designada hidroxí-isoexil-3-ciclo-hexano carboxaldeído.

Cabe aos dermatologistas, bem como às empresas cosméticas e cosmecêuticas, unirem-se na busca de informações de mercado que proporcionem conhecer, cada vez mais, o comportamento de produtos da área colocados no mercado. Nesse contexto, vemos nos programas de cosmetovigilância das empresas uma fonte preciosa de informação sobre essas substâncias modernas inseguras que são empregadas a cada dia nos produtos que usamos e/ou prescrevemos aos pacientes.

► Bibliografia

- Andrade P, Gonçalves M, Figueiredo A. Allergic contact dermatitis to decylglucoside in Tinosorb M®. *Contact Dermatitis*. 2010; 62:119-20.
- Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A *et al*. Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):753-7.
- Cardoso J, Canelas MM, Gonçalves M *et al*. Photopatch testing with an extended series of photoallergens. A 5-year study. *Contact Dermatitis*. 2009; 60:325-9.
- Cravo M, Cardoso JC, Gonçalves M *et al*. Allergic contact dermatitis from photobonded acrylic gel nails: a review of 4 cases. *Contact Dermatitis*. 2008; 59:250-1.
- Davies RF, Johnston GA. New and emerging cosmetic allergens. *Clin Dermatol*. 2011 May-Jun; 29(3):311-5.
- De Groot AC. Adverse reactions to Cosmetics. Thesis. Groningen: State University of Groningen, 1988.
- García-Gavín J, Vansina S, Kerre S *et al*. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*. 2010 Aug;63(2):96-101.
- Gonçalo S, Gil J, Gonçalves M *et al*. Pigmented photoallergic contact dermatitis from musk ambrette. *Contact Dermatitis*. 1991 Mar; 24(3):229-31.
- Johanssen J-D, Frosch P, Leppoitevin J-P (Eds). *Textbook of contact dermatitis*. 5ª Ed., Springer-Verlag Berlin/Heidelberg, 2011.
- Maibach HI. Chronic pigmentation and hyperpigmentation from petrolatum. *Contact Derm*. 1978; 4:62.
- Modjtahedi BS, Toro JR, Engasser P *et al*. Cosmetic reactions. In: Zhai H, Wilhelm K, Maibach HI (eds). *Marzuli and Maibach's dermatotoxicology*. 7th ed. Taylor & Francis Group: New York, 2007; p. 587-612.
- Nardelli A, Carbonez A, Ottoy W *et al*. Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis*. 2008 Mar; 58(3):134-41.
- Pascoe D, Moreau L, Sasseville D. Emergent and unusual allergens in cosmetics. *Dermatitis*. 2010; 21(3):127-37.
- Thyssen JP, Andersen KE, Bruze M *et al*. p-Phenylenediamine sensitization is more prevalent in central and southern European patch test centres than in Scandinavian: results from a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2009; 60:314-9.
- Vansina S, Deblilde D, Morren MA *et al*. Sensitizing oat extracts in cosmetic creams: is there an alternative? *Contact Dermatitis*. 2010 Sep; 63(3):169-71.
- Willis *et al*. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. Aug 2001; 145(2):258-63.

27

Cosmetovigilância dos Produtos em Comercialização

Fabiana Ramos Martin

- Introdução, 286
- Um breve histórico das reações adversas a cosméticos, 286
- Considerações sobre a vigilância de produtos cosméticos e cosmecêuticos no mercado, 287
- O sistema de cosmetovigilância, 288
- Conclusão, 294
- Bibliografia, 294

► Introdução

A produção em larga escala de vários produtos, bem como as novas tecnologias médicas, propiciaram benefícios indiscutíveis na saúde e na qualidade de vida das pessoas. Entretanto, a exposição a tantos produtos e tecnologias tornou necessário o desenvolvimento de estratégias para garantir segurança à população.

A partir da década de 1940, houve um aumento considerável na comercialização de medicamentos e inúmeras pessoas passaram a usar esses produtos. Desse modo, começou-se a verificar um número crescente de reações adversas a eles. Um evento, ocorrido na década de 1960, por exemplo, mostrou a importância da farmacovigilância e, de certo modo, impulsionou seu desenvolvimento: a epidemia de focomelia, malformação congênita bastante rara, que atingiu filhos de mulheres que haviam ingerido talidomida durante a gravidez. A associação, cujo nexos causal foi mais tarde comprovado, constitui uma trágica ilustração das graves consequências que podem advir da ingestão de medicamentos. Mais grave ainda notar que a liberação desse fármaco fora feita com base em resultados toxicológicos insuficientes e erroneamente interpretados.

Após esse trágico evento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou o primeiro sistema de vigilância de eventos adversos pós-comercialização, a farmacovigilância – o monitoramento epidemiológico dos eventos adversos associados ao uso de medicamentos. Esse sistema forneceu as bases para a vigilância de vários produtos relacionados com a saúde do consumidor.

Além de todo o cuidado na avaliação da segurança dos produtos na fase pré-comercialização, a vigilância de produtos no mercado mostra-se fundamental não apenas para monitorar as reações adversas, mas também para prevenir

sua ocorrência, sendo um importante instrumento a fim de garantir a segurança do consumidor. Ao lado da vigilância de produtos como vacinas, equipamentos médicos, hemoderivados, agrotóxicos e saneantes, a vigilância de produtos cosméticos (cosmetovigilância) vem ganhando importância, nos últimos anos, com o estabelecimento de legislações específicas na Europa, nos EUA e no Mercosul. Os produtos cosmecêuticos também são regidos pela cosmetovigilância.

► Um breve histórico das reações adversas a cosméticos

Apesar de, historicamente, os cosméticos serem considerados inócuos e muito populares desde a antiguidade, dois episódios graves ocorridos nos EUA na década de 1930 chamaram a atenção para a importância da regulação desse tipo de produto com a finalidade de proteger a saúde da população. Não se sabe ao certo quantos casos de eventos indesejáveis ocorreram após o uso de um rímel chamado *Lash-Lure* (Figura 27.1). Os jornais e as revistas científicas alertaram para essas ocorrências que iam desde irritação ocular e ulcerações, até cegueira permanente. Houve, inclusive, o relato de óbito de uma consumidora que apresentou septicemia decorrente de infecção ocular provocada pela lesão após o uso do produto. Esse rímel continha parafenilenediamina (PPD), um corante utilizado na época em tinturas para cabelo. No *Lash-Lure*, esse composto estava em concentração 20 a 30 vezes superior à concentração normalmente utilizada em tinturas para cabelo. Vale ressaltar que, na Europa, esse



Figura 27.1 Máscara para cílios *Lash-Lure* que causou reações adversas graves em mulheres americanas na década de 1930. Fonte: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM248686.pdf>.

ingrediente não era permitido em formulações cosméticas desde a década de 1880.

Outra ocorrência que teve graves consequências foi a utilização por um grande número de mulheres de um creme depilatório chamado *Koremlu Cream*, que prometia remoção definitiva dos pelos. Ele foi formulado à base de tálio, substância utilizada como veneno para ratos. Esse produto causou queda de cabelo, mialgia, artralgia e neurite em várias consumidoras. Houve, inclusive, relatos de casos fatais. Essas e outras ocorrências dramáticas com outros tipos de produtos fizeram com que a sociedade americana se organizasse para exigir legislações mais rígidas, a fim de proteger a saúde da população. Esse movimento foi o passo inicial para a fundação do órgão sanitário mais conhecido no mundo hoje, a Food and Drug Administration (FDA).

Mais tarde, em 1960, na Inglaterra ocorreu uma epidemia de evento adverso causada por um ingrediente presente em sabonetes. Estima-se que, nesse país, 10.000 pessoas apresentaram fotodermatite aguda devido à presença de salicilanilidas halogenados nos sabonetes.

Entre as décadas de 1950 e 1960, ocorreu também um surto de reação alérgica inflamatória em consumidores da Europa e EUA que utilizaram desodorantes contendo zircônio. Em 1972, ocorreu um incidente na França que causou comoção. Acidentalmente, o hexaclorofeno foi adicionado em alguns lotes de talcos para bebês. Isso causou sintomas de intoxicação e foi possível observar níveis séricos elevados dessa substância. Mais de 204 bebês ficaram doentes e 36 morreram de falência respiratória.

No fim da década de 1970, houve vários casos de reações de fotodermatite de contato relacionadas com fragrâncias sintéticas presentes em perfumes, a 6-metilcumarina e a *musk ambrette*. A partir do fim da década de 1990, começaram a surgir vários relatos de reações adversas, muitas vezes graves, relacionadas com “tatuagens temporárias de hena”. Frequentemente, esses produtos contêm, além de hena, a parafenilenediamina (PPD), o mesmo corante utilizado na máscara *Lash-Lure* na década de 1930. O uso de hena é tradicional nos países islâmicos e, recentemente, as tatuagens temporárias com essa tintura tornaram-se populares no mundo ocidental também. As reações a esse tipo de tatuagem são de natureza alérgica e há diversos relatos de casos graves na literatura, incluindo choque anafilático. É importante ressaltar que, mesmo que não tenha ocorrido nenhuma reação ao se utilizar esse produto pela primeira vez, o simples fato de se ter feito uma tatuagem de hena pode ter consequências desagradáveis. Um estudo recente de pesquisadores de quatro empresas cosméticas de grande porte mostrou que o risco de reação alérgica grave em usuários de tintura de cabelo chega a ser quatro vezes maior no grupo de pessoas previamente expostas à tatuagem de hena.

Como os cosmecêuticos são uma categoria nova, não existem registros atuais que configurem o impacto das reações adversas que os consumidores apresentam ao usá-los. Conforme o histórico das ocorrências em sua categoria-irmã, os cosméticos, vemos a importância das regulamentações específicas para essas duas classes de produtos de amplo uso pelo consumidor, bem como a vigilância contínua dos eventos adversos, como ações necessárias que visam proteger a saúde da população.

► Considerações sobre a vigilância de produtos cosméticos e cosmecêuticos no mercado

■ Particularidades do produto cosmético

No Mercosul, a definição de produto cosmético é encontrada na Resolución Mercosul GMC n. 110/1994 e foi adotada no Brasil pela Resolução RDC n. 211/2005 de 14 de julho de 2005. De acordo com ela, cosméticos são:

“produtos para higiene pessoal, cosméticos, perfumes e as substâncias ou os preparados formados por substâncias naturais e sintéticas, e suas misturas, para uso externo em diversas partes exteriores do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, dentes e as membranas mucosas da cavidade bucal, com o exclusivo ou principal objetivo de limpar, perfumar, alterar a aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los e mantê-los em boas condições.”

Essa definição é muito parecida com a utilizada pela Comunidade Europeia na Diretiva 76/768/EC. No Artigo 2, reforça que o cosmético não deve causar dano quando aplicado nas condições normais e razoavelmente previsíveis de uso.

Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) passou a cuidar da segurança dos produtos cosméticos a partir de 1938. De acordo com a definição americana, cosméticos são produtos para serem aplicados em qualquer parte do corpo humano, a fim de limpar, embelezar ou alterar a aparência. Dentro dessa definição, estão hidratantes, perfumes, batons, esmaltes de unha, maquiagem, xampus e tinturas para cabelo, assim como qualquer material utilizado como componente de um produto cosmético. É interessante observar que, conforme a legislação americana, alguns produtos são considerados medicamentos e cosméticos. Como exemplo, podemos citar xampus anticapa, protetores solares, desodorantes antiperspirantes e creme dental com flúor. Estes produtos devem estar de acordo com as duas legislações – de cosméticos e de medicamentos.

No Brasil, temos uma particularidade, que é a classificação dos cosméticos em duas categorias. Os critérios para esta classificação foram definidos em função da probabilidade de efeitos não desejados devido a uso inadequado do produto, formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados quando de sua utilização.

- **Grau 1** – Produtos para higiene pessoal, cosméticos e perfumes que, conforme a definição de cosmético, caracterizam-se “por ter propriedades básicas ou elementares as quais não necessitam ser inicialmente comprovadas e não requerem informações detalhadas em relação ao seu modo de uso e as suas restrições de uso, devido às características intrínsecas”, tais como sabonetes, xampus, cremes de beleza, loção de beleza, óleos, maquiagem para os olhos (sem proteção solar), batons, lápis e delineadores labiais e perfumes.
- **Grau 2** – Produtos para higiene pessoal, cosméticos e perfumes que, conforme a definição de cosmético, têm “indicações específicas, cujas características requerem sua segurança e/ou eficácia a serem provadas, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso”. São exemplos de produtos de grau 2 os xampus anticapa, cremes dentais

anticáries e antiplacas, desodorante íntimo, desodorante antiperspirante axilar, esfoliante de *peeling* químico, protetores labiais com bloqueador solar, alguns produtos para área dos olhos, filtros UV, agentes bronzeadores, tinturas capilares, branqueadores, clareadores, produtos para ondular cabelo, tônicos capilares, depilatórios químicos, removedores de cutícula, removedores de mancha de nicotina químicos, enrijecedores de unha, repelentes de insetos e produtos infantis.

Mesmo com algumas diferenças, a definição de cosméticos no Mercosul, Comunidade Europeia e EUA abrange mais do que produtos de embelezamento. Os produtos para higiene e cuidados pessoais também estão inclusos nessa definição, tornando ainda mais relevante a preocupação com sua segurança.

■ Utilização de produtos com apelo cosmético e sua magnitude

A população exposta a produtos cosméticos e cosmecêuticos é muito grande e vem crescendo ao longo dos anos no mundo todo. Os consumidores de produtos vão desde bebês até idosos. Sua utilização está associada a questões ligadas ao bem-estar e à qualidade de vida, já que esses produtos são usados diariamente nos cuidados com a saúde, como, por exemplo, cremes dentais, filtros solares e sabonetes, entre outros. Estes produtos são, ainda, agentes importantes na autoestima dos consumidores.

Segundo levantamentos, um adulto comum usa por volta de nove produtos cosméticos todos os dias. Mais de 25% das mulheres usam 15 ou mais produtos diariamente e, por não haver regulamentação específica, vemos que os cosmecêuticos exercem presença muito grande nesse arsenal.

Na Europa, são vendidas em média cinco bilhões de unidades de produtos para higiene pessoal por ano. Teoricamente, todas as pessoas na Europa usam, pelo menos, um produto de higiene todos os dias, como sabonetes, por exemplo.

Nos últimos 15 anos, o setor de cosméticos cresceu, em média, no Brasil 10,4% ao ano, muito além do crescimento apresentado pelas indústrias no geral, que foi de 2,7% no mesmo período. Existem, hoje, no Brasil, 1.659 empresas fabricantes de cosméticos, das quais 20 são de grande porte, responsáveis por 73% do faturamento total do setor. Em 2010, o Brasil representou 10% de todo o mercado cosmético no mundo, ocupando a terceira posição, ficando atrás apenas dos EUA e do Japão. Estes representaram, respectivamente, 16 e 11,7% do mercado mundial de cosméticos. Na categoria de desodorantes, produtos infantis e perfumaria, o Brasil já conquistou a primeira posição.

Além de milhões de consumidores expostos a esses produtos diariamente no mundo todo, essa indústria é muito competitiva e bastante inovadora. Em média, as empresas de grande porte substituem ou reformulam, aproximadamente, 25% dos seus produtos todos os anos. É também importante considerar que os cosméticos são misturas complexas de vários ingredientes. Estima-se que, para os cosméticos, existam mais de 8.000 substâncias químicas que apresentam 36 funções diferentes na formulação. Desse modo, fica evidente que a vigilância de um produto desses no mercado não é simples. É preciso considerar a avaliação do produto acabado e dos ingredientes presentes em sua formulação.

■ Reações adversas a um produto de apelo cosmético

Antes de um produto ir para o mercado, ele deve passar por uma avaliação de segurança, desde a matéria-prima até o produto acabado. Essa avaliação pode incluir testes pré-clínicos e clínicos, a fim de se garantir que o produto é seguro nas condições normais e previsíveis de uso. Apesar de todo o cuidado dessa avaliação prévia, existe uma série de limitações que reforçam a importância da implementação de um bom sistema de cosmetovigilância. Dentre elas, podemos citar o número reduzido de voluntários em um teste clínico, o manuseio do produto sob condições ideais de uso e, às vezes, sob supervisão, a utilização para o público alvo indicado e para a correta finalidade de uso.

A partir do momento que o produto vai para o mercado, milhares de pessoas estão expostas a seu uso e podem surgir reações raras inesperadas, que dependem da predisposição individual. Além disso, as condições de uso não são controladas e a utilização incorreta pode ocasionar efeitos indesejáveis. Existe, ainda, uma série de condições que favorecem esses efeitos, tais como utilização concomitante de medicamentos, patologias preexistentes, fatores ambientais que podem prejudicar a estabilidade do produto (temperatura, umidade, luz etc.), tratamentos estéticos concomitantes e exposição solar, entre outros. Apesar de encontrarmos na literatura científica muitos trabalhos sobre a epidemiologia dos eventos adversos a cosméticos e poucos sobre cosmecêuticos, a real incidência na população em geral é desconhecida.

A face é uma área clássica de acometimento em relação às reações adversas a estes produtos por ser mais sujeita à aplicação de diversas categorias diariamente. Trata-se de uma região anatômica muito inervada, com características específicas referentes à espessura da epiderme, produção de oleosidade e exposição à luz.

Habitualmente, as reações adversas a cosméticos e cosmecêuticos são de leve intensidade, autolimitadas, e não deixam sequelas. E em grande parte, são dermatológicas (em torno de 96%), mas ocorrem muito raramente reações sistêmicas (em torno de 4%). A seguir, apresenta-se uma lista das reações adversas que podem ser causadas pelo uso destes produtos:

- Dermatite de contato causada por irritação, alergia ou fototoxicidade
- Acne cosmética
- Hipo ou hiperpigmentação
- Reações adversas sistêmicas.

O Capítulo 26 é específico sobre reações adversas a estes produtos neste Tratado.

► O sistema de cosmetovigilância

■ Histórico e cenário atual na Europa, nos EUA e no Brasil

Segundo Loden, Ungerth e Serup, em um artigo publicado na *Acta Dermato-Venerologica* em 2007, enquanto a farmacovigilância está bem estabelecida, a cosmetovigilância ainda está começando. A crítica dos autores deve-se à falta de padronização dos sistemas, à falta de critérios harmonizados, à sub-

notificação e à falta de integração entre os dados das empresas, profissionais de saúde e autoridades sanitárias.

A farmacovigilância foi o primeiro sistema de vigilância de produtos voltados para a saúde humana a ser estabelecido oficialmente na década de 1960. Em quase meio século de existência, muitas legislações foram implementadas em vários países (em 1968, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu um programa internacional de monitoramento de medicamentos). Esse programa conta com uma rede de farmacovigilância da qual participam mais de 130 países. O principal objetivo desse programa é reunir informações sobre eventos adversos de medicamentos do mundo todo e, por meio de análises, detectar possíveis problemas com o uso de medicamentos e agir proativamente, a fim de prevenir situações que coloquem em risco a saúde da população.

Durante muito tempo, os cosméticos foram considerados produtos de menor interesse para o controle sanitário, pois eram considerados supérfluos e muito mais utilizados pelo público feminino. Com a avalanche de uma nova categoria de produtos no mercado, os cosmecêuticos, que são mais que simples cosméticos, porém menos que medicamentos, inclusive com grande perfil prescritivo por parte da classe médica, a vigilância de mercado na fase de pós-venda tornou-se uma obrigação para a maioria das empresas que lidam com tais categorias.

Kay G, uma historiadora americana, autora do livro *Dying to be beautiful: the fight for safe cosmetics* analisa a luta das mulheres americanas que passaram a exigir uma posição mais firme do governo no controle de produtos cosméticos. Esse movimento tornou-se mais forte após os casos graves que ocorreram com o uso do rímel *Lash-Lure*. Apesar de a FDA considerar o cosmético um produto de interesse sanitário, não houve a estruturação de um programa específico de vigilância de produtos cosméticos no mercado. Recentemente, março de 2011, o site da FDA passou a realçar a importância de o consumidor relatar efeitos indesejáveis a cosméticos diretamente ao FDA (Figura 27.2). Não se vê, no entanto, devido à inexistência de reconhecimento dessa categoria pela FDA, um posicionamento referente aos cosmecêuticos até então.

Na Europa, após a trágica ocorrência com a morte de bebês por causa de talco contaminado, houve a publicação da Diretiva Europeia em 1976, estabelecendo, pela primeira vez, diretrizes claras para a padronização de requisitos de segurança, a fim de permitir a livre circulação de produtos cosméticos no mercado europeu. Apesar de os conceitos de cosmetovigilância estarem implícitos na Diretiva, esse termo só surgiu mais tarde, na França.

A França foi o primeiro país na Europa a estabelecer oficialmente um sistema de cosmetovigilância, em 1999. A autoridade sanitária francesa (AFFSAPS) estipulou critérios para a notificação de eventos indesejáveis e foi o primeiro país a disponibilizar uma ficha de notificação de eventos adversos específica para cosméticos.

A falta de harmonização de critérios para o estabelecimento de um sistema de cosmetovigilância na Europa fez com que o Conselho Europeu lançasse, em 2004, um estudo piloto de um sistema de cosmetovigilância pelo comitê de *experts* de produtos cosméticos. O objetivo desse estudo era obter condições padronizadas para a coleta e a análise de dados com a finalidade de comparar os eventos adversos a cosméticos. Esse estudo foi conduzido em quatro países, França, Noruega, Dinamarca e Áustria, resultando na publicação de uma resolu-



Figura 27.2 Campanha da FDA para estimular o consumidor a relatar eventos adversos a cosméticos diretamente à FDA. Fonte: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM248686.pdf>.

ção de um sistema de cosmetovigilância na Europa (Resolution ResAP, 2006).

Ela forneceu as bases para que a nova legislação europeia de cosméticos, publicada em 2009 (Regulação EC Nº 1.223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 sobre cosméticos) incluísse formalmente um sistema de cosmetovigilância na Comunidade Europeia. Nesse documento, destaca-se a importância da cosmetovigilância para a avaliação do perfil de segurança dos produtos comercializados, servindo como parâmetro para compará-los a produtos similares, antes de irem para o mercado. Essa legislação entra em vigor em 2013 e substitui a Diretiva Europeia e todas as suas emendas e atualizações técnicas.

Na nova legislação europeia, estão estabelecidos os critérios para notificação de eventos adversos graves às autoridades sanitárias. O critério de gravidade utilizado nesse documento é o mesmo para medicamentos, baseado nos eventos adversos. Apesar de esse documento dar maior clareza à implementação de um sistema de cosmetovigilância, faltam ainda algumas definições importantes, tais como prazo para encaminhamento das notificações, meios de envio das notificações e modelo da ficha de notificação. Apesar disso, no momento, esse documento legal é o que aborda o tema de cosmetovigilância de uma maneira mais completa.

Nos países do Mercosul (Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai), o Sistema de Cosmetovigilância entrou em vigor, como requisito obrigatório nas empresas fabricantes de produtos cosméticos, em 31 de dezembro de 2005. O objetivo principal dessa implementação foi facilitar a livre circulação desses produtos entre os estados integrantes do Mercosul. No Brasil, o Sistema de Cosmetovigilância é regulamentado pela

Resolução RDC Nº 332 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Como essa resolução contém apenas três artigos, segue sua transcrição:

“Art. 1º – As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional, deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005.

Parágrafo único. O Sistema de Cosmetovigilância de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes facilitará a comunicação, por parte do usuário, sobre problemas decorrentes do uso, defeitos de qualidade ou efeitos indesejáveis e o acesso do consumidor à informação.

Art. 2º – As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional, deverão manter registro dos relatos de cosmetovigilância e avaliá-los.

Art. 3º – Se do resultado da avaliação dos relatos identificarem situações que impliquem risco para a saúde do usuário, as empresas fabricantes e/ou importadoras dos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional, deverão notificar à Autoridade Sanitária Federal do Brasil (Anvisa) e dos Estados Partes do Mercosul envolvidos.

Como essa Resolução está escrita de maneira muito ampla e, na época, grande parte das empresas ainda não tinha um sistema de cosmetovigilância implementado, em 2005 as associações de empresas cosméticas nos estados partes do Mercosul elaboraram um Manual de Cosmetovigilância com o intuito de orientar as empresas na implementação de um Sistema de Cosmetovigilância. Apesar de essa resolução ser muito simples quando comparada à Resolução de Farmacovigilância e à regulamentação de cosméticos na Europa, ela representa um marco regulatório importante. As empresas fabricantes de cosméticos, assim como as de cosmecêuticos, já que em muitos países constam como categoria semelhante, passam a exercer um papel de responsabilidade frente à questão de saúde pública envolvida na vigilância de eventos adversos de produtos cosméticos.

■ Semelhanças e diferenças entre um sistema de farmacovigilância e de cosmetovigilância

Uma das principais diferenças que deve ser considerada entre os sistemas de farmacovigilância e cosmetovigilância é a questão da avaliação risco-benefício. Enquanto para medicamentos ela é necessária, para cosméticos e cosmecêuticos ela não existe, já que, pela própria definição, estes produtos são seguros nas condições normais e previsíveis de uso. O impacto causado pela retirada de um medicamento no mercado deve ser avaliado com cautela, pois é necessário que se tenha uma alternativa terapêutica para os usuários. Já os cosméticos entram e saem do mercado em uma velocidade muito grande, quase sempre por motivos mercadológicos e não por questões de segurança.

Apesar de a farmacovigilância considerar, às vezes, os excipientes como ingredientes suspeitos, a análise dos casos é feita basicamente com os princípios ativos. Os cosméticos e cosmecêuticos contêm muitos ingredientes e todos eles devem ser avaliados quando há suspeita de reação adversa.

Outro ponto a ser considerado é que as reações adversas a cosméticos e cosmecêuticos pertencem a um universo mais restrito, pois, em 96% dos casos, são reações dermatológicas. Quando consideramos um medicamento de uso sistêmico, existe uma infinidade de reações adversas possíveis e a inves-

tigação é muito mais difícil. Por outro lado, como as reações a estes produtos são, normalmente, de intensidade leve e quase sempre melhoram após a suspensão do uso, é difícil um caso desse tipo chegar a ser investigado por um médico.

Com medicamentos, costuma haver um profissional de saúde envolvido e todo paciente, pelo menos intuitivamente, já sabe que um medicamento traz benefícios, mas pode também trazer algum desconforto. Com cosméticos e cosmecêuticos, o público é muito menos tolerante a eventuais desconfortos durante o uso. As pessoas usam produtos para higiene, para melhorar a aparência física, para se sentirem bem e, quando se deparam com situações que afetam sua saúde, a tolerância é muito pequena. Um evento adverso durante o uso de um produto destes é a pior coisa que pode acontecer para o usuário. Mesmo que o caso não seja grave do ponto de vista clínico, para o consumidor isso é péssimo e a empresa pode ser alvo de denúncias e processos além de ter sua imagem desgastada na mídia e em redes sociais.

Uma semelhança entre os dois sistemas – que se trata, na verdade, de uma limitação de sistemas passivos de vigilância – é a subnotificação. Nem todas as pessoas que experimentam uma reação adversa ligam para as empresas ou informam seus médicos ou outro profissional de saúde. No estudo piloto europeu de cosmetovigilância, verificou-se que apenas 30% das pessoas que apresentaram reações adversas realmente desconfortáveis procuraram atendimento médico. O real universo dos efeitos adversos é desconhecido. De modo geral, as empresas acabam recebendo um volume grande de informações por meio dos serviços de atendimento ao consumidor. Mesmo mantendo esse canal aberto com o consumidor, a quantidade de relatos recebida é uma amostra do que acontece, de fato, no mercado. Alguns estudos mostram que, para cada caso de reclamação de produto, existem de 10 a 100 casos que não chegam ao conhecimento da empresa (Figura 27.3). Por isso, cada caso recebido é importante e deve ser avaliado com muito cuidado.

A fim de se melhorar a detecção de eventos adversos, pode ser implementado um sistema de vigilância ativa. Essa ferramenta permite antecipar os relatos de eventos adversos por meio de uma busca ativa dos casos. Em vez de esperar um contato do consumidor, a empresa pode contatá-lo por meio de um programa de relacionamento com clientes. Outra maneira de implementar um sistema assim é fazer parcerias com clínicas dermatológicas e investigar a incidência de reações adversas a estes produtos entre os pacientes que apresentam dermatite de contato, por exemplo.

■ Componentes e estrutura

Um sistema de vigilância de produtos no mercado pressupõe a interação entre os integrantes fundamentais desse sistema. São eles: o consumidor, os profissionais da saúde, a indústria e as autoridades sanitárias (Figura 27.4).

Cada um deles tem seu papel. O consumidor é a peça-chave, pois é ele quem decide se o desconforto apresentado durante o uso de um produto será relatado ou não. Ele tem seus próprios critérios de julgar se o caso merece a atenção do fabricante, de um profissional de saúde ou de uma autoridade sanitária. Esses critérios são subjetivos e dependem muito da expectativa que o consumidor tinha a respeito da segurança do produto utilizado.

Em relação às suspeitas de reações adversas a produtos cosméticos e cosmecêuticos, os profissionais de saúde mais

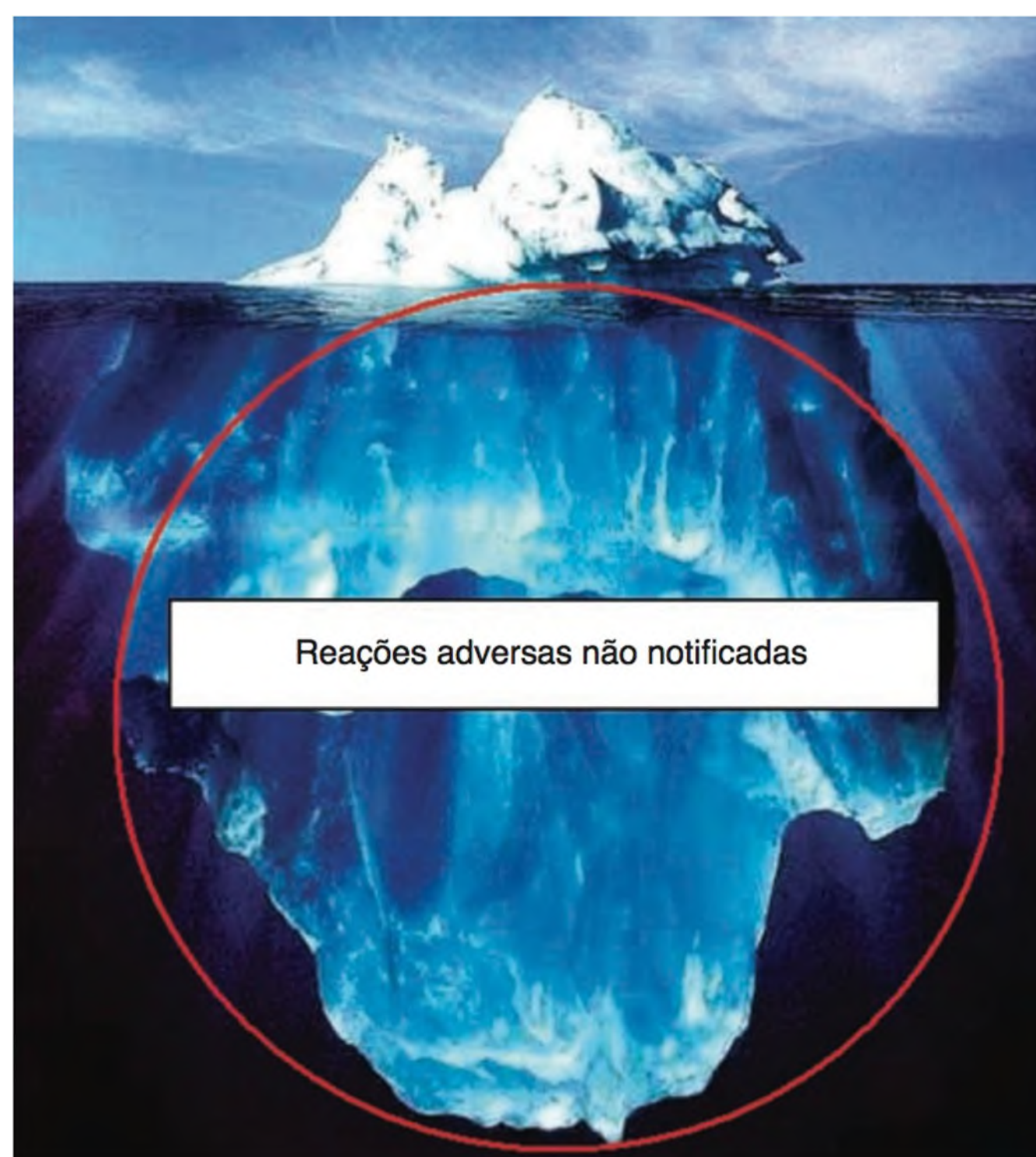


Figura 27.3 As reações adversas conhecidas são apenas a ponta do *iceberg*. Existe um número muito maior de casos que não chegam ao conhecimento dos fabricantes, profissionais de saúde ou autoridades sanitárias.

envolvidos são os dermatologistas. O papel do médico em um sistema de vigilância vai muito além de tratar o paciente. A avaliação e a documentação do caso, o diagnóstico e o estabelecimento do nexos causal fornecem informações muito importantes que servirão de base para uma análise epidemiológica. Na consulta médica, é fundamental ter em mente quais são os eventos adversos mais comuns causados por esses produtos, as categorias ou os ingredientes mais associados às reações adversas e os fatores de risco. É ainda muito importante coletar informações a respeito do modo de uso, condições de armazenamento do produto ou qualquer outro fator que possa ter prejudicado sua estabilidade.

As empresas são responsáveis por colocar um produto cosmético seguro no mercado. Levando-se em consideração que o consumidor está cada vez mais exigente, um sistema de cosmetovigilância é imprescindível para monitorar o perfil de segurança do produto no mercado, ainda que não haja uma legislação específica. Os fabricantes têm interesse em estabelecer um sistema que sinalize prontamente qualquer problema que tenha impacto na saúde do consumidor. A partir do monitoramento sistemático, é possível estipular planos

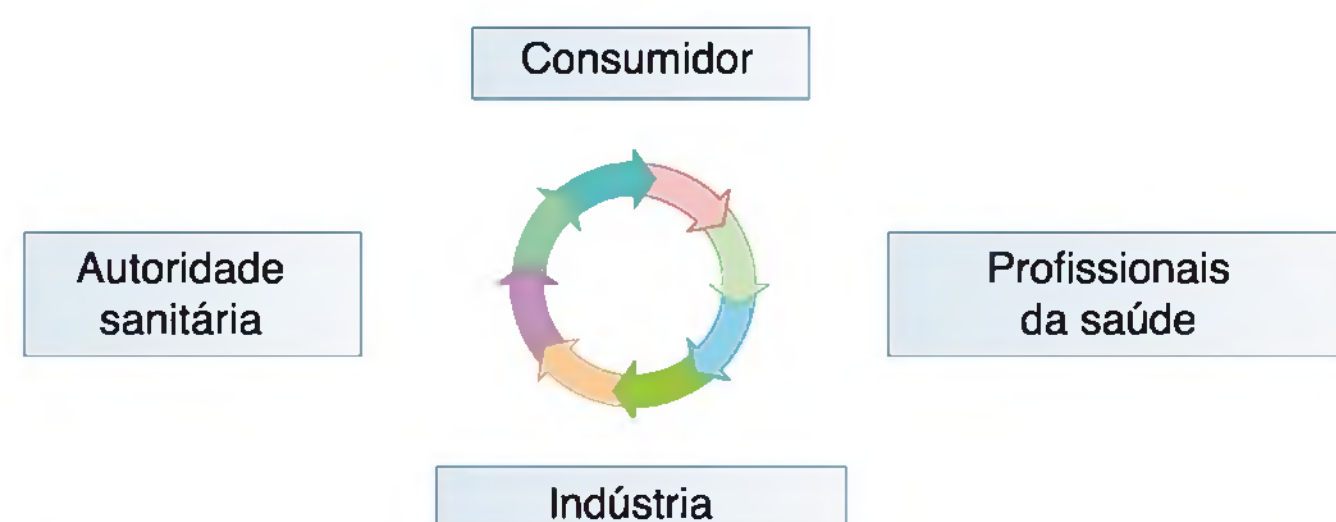


Figura 27.4 Componentes fundamentais de um sistema de vigilância de produtos no mercado.

de ação específicos, como, por exemplo, suspender a venda de um determinado produto, restringir a utilização para um determinado público e alterar a formulação ou a comunicação do produto. Atuando de maneira ética e transparente, a empresa consegue manter a confiança junto a consumidores, profissionais de saúde e autoridades. Em um ambiente tão competitivo, a cosmetovigilância bem implementada é um diferencial. As informações do mercado podem ser utilizadas para retroalimentar o processo da inovação de produtos, evitando-se, por exemplo, a utilização de certo ingrediente mais associado às queixas de desconforto. Por outro lado, é possível construir um banco de dados que sinalize fórmulas e ingredientes não associados a essas queixas; isto é considerado informação preciosa para a equipe de desenvolvimento de produtos.

As autoridades sanitárias precisam proteger a população de riscos desnecessários e quase todos os países têm, atualmente, leis que controlam a qualidade e a segurança de produtos utilizados em seres humanos. É muito importante que a autoridade sanitária esteja articulada com os demais integrantes do sistema de vigilância, para que a avaliação epidemiológica seja a mais completa possível.

A criação de um banco de dados abrangente depende da quantidade e da qualidade da informação recebida. Muitas vezes, é necessário que a população, as empresas e os profissionais de saúde sejam sensibilizados para a importância do estabelecimento de um sistema nacional de vigilância de produtos no mercado.

No Brasil, houve um avanço com a criação do Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária, o Notivisa. Esse sistema é informatizado na plataforma *web*, a fim de receber notificações de eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob a responsabilidade da vigilância sanitária de modo integrado. Os produtos integrantes desse sistema são: medicamentos, vacinas, artigos e equipamentos médico-hospitalares, equipamento, *kit* de reagente para diagnóstico *in vitro*, cosméticos, sangue e seus componentes, saneantes e agrotóxicos.

O sistema está aberto para receber notificações de qualquer pessoa. Basta se cadastrar como usuário, profissional de saúde ou instituição/entidade. Após o cadastro, para cada tipo de produto há um formulário específico a ser preenchido e os dados são avaliados por uma equipe técnica de acordo com a gravidade e o risco. Essas informações possibilitam a construção de um banco de dados que leva à identificação de riscos à saúde da população, ao conhecimento do perfil de utilização dos produtos comercializados e à promoção de ações de proteção à saúde pública.

Um sistema de vigilância de eventos adversos de produtos no mercado precisa estar estruturado de maneira de que todas as queixas que afetem a saúde do consumidor sejam captadas, analisadas e concluídas. Inicialmente, todo relato antes de analisado deve ser considerado uma *suspeita* de reação adversa. Além das queixas de reação adversa, das quais se pressupõe que o produto esteja relacionado com a reação do consumidor (dermatite de contato, por exemplo), o sistema de vigilância deve ser capaz de captar acidentes (p. ex., ingestão de xampu por uma criança) e problemas relacionados com o uso incorreto (utilização de produto cosmético em pele lesionada, em parte do corpo em que o produto não é indicado, uso de produto com prazo de validade vencido etc.).

As informações de acidentes e uso incorreto são importantes, pois a análise desses dados indica que a comunicação do produto não está sendo entendida de modo correto pelo

consumidor. O fabricante pode ter que rever a rotulagem, as advertências e o modo de uso, a fim de evitar eventos adversos. As autoridades sanitárias também podem utilizar essas informações para publicar alertas à população, sempre que uma situação de risco for identificada.

Em um estudo realizado por Duarte e Campos Lage no Brasil, verificou-se que, no consultório, dos pacientes com queixas de dermatoses associadas ao uso de cosméticos, apenas 45% realmente apresentaram reações adversas compatíveis com o uso dos produtos, e, desses, 14% sofreram lesões ocasionadas por uso incorreto.

Em alguns casos, convém monitorar as queixas de *performance*, pois problemas relacionados com a eficácia do produto afetam o perfil de segurança do produto. Um exemplo disso são queixas relacionadas com a falta de eficácia de protetores solares.

De modo geral, as empresas e autoridades sanitárias utilizam formulários específicos com informações mínimas para que o relato seja seguido e avaliado. Essas informações são relacionadas com a pessoa (dados do consumidor com algum tipo de identificação, como iniciais do nome, gênero, idade), o tipo de queixa (descrição do evento adverso, como começou, qual foi a duração, gravidade, necessidade de atendimento médico, dentre outras informações) e o produto (nome do produto, data de validade, número do lote e qualquer informação relacionada com problemas de qualidade, como alteração de cor, consistência, odor). Após a análise inicial, é importante que o caso seja acompanhado e encerrado. O encerramento do caso deve conter informações dos critérios utilizados para a conclusão (Figura 27.5).

■ Estabelecimento do nexa causal

O estabelecimento do nexa causal para reações adversas a esses produtos não é muito simples. Conforme mencionado anteriormente, existem muitas situações que podem ser confundidas com uma reação adversa a produtos cosméticos e cosmecêuticos. O estabelecimento do nexa causal fornece informações importantes que levam a indicadores do perfil das reações adversas. Essa avaliação é necessária para saber se as queixas de reações adversas podem ou não estar relacionadas com o uso do produto suspeito de ter causado a reação.

Os algoritmos habitualmente utilizados para o estabelecimento do nexa causal em reações adversas a medicamentos não se aplicam a cosméticos e cosmecêuticos. Entretanto, a fim de facilitar o estabelecimento do nexa causal, a Colipa (associação das empresas fabricantes de cosméticos na Europa) lançou em 2005 um guia de cosmetovigilância. Esse material foi desenvolvido para orientar as empresas na implementação de sistemas de cosmetovigilância. A Figura 27.6 mostra um método de avaliação de causalidade.

Recomenda-se que, antes do estabelecimento do nexa causal, o relato seja pré-avaliado com relação à consistência das informações e à presença dos critérios mínimos. Sem isso, o caso é considerado inclassificável.

De acordo com esse guia, a avaliação da causalidade baseia-se na análise de três parâmetros-chave:

- Sinal/sintoma
- Sequência temporal do evento (cronologia)
- Investigação médica ou reexposição.

Esses parâmetros foram utilizados para construir uma árvore decisória, ferramenta muito útil para o estabelecimento do nexa causal, pois visa diminuir a subjetividade das avaliações. Existem quatro resultados possíveis após a aplicação desses critérios na avaliação da causalidade:

- Muito provável
- Provável
- Duvidoso
- Não relacionado.

■ Parecer da cosmetovigilância

Após o estabelecimento do nexa causal, é possível elaborar um parecer de cosmetovigilância. Ele pode ser por produto, categoria de produto, linha de produto ou até por ingrediente ou grupo de ingredientes em um determinado período de tempo e localidade.

Dependendo do volume de dados gerados no sistema de cosmetovigilância, convém ter um sistema informatizado abrangente, capaz de armazenar as informações. A utilização de um

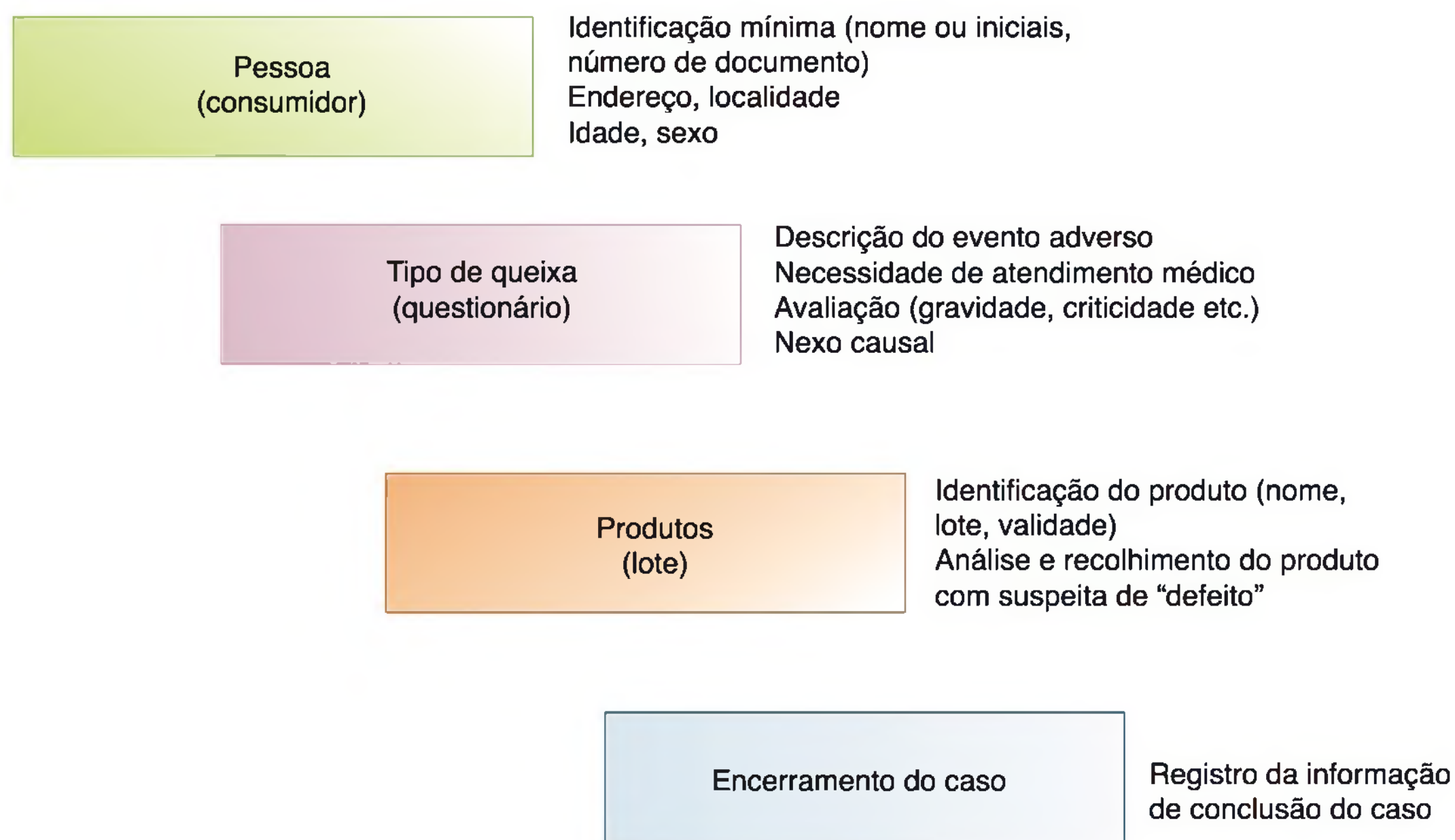


Figura 27.5 Critérios mínimos para o estabelecimento de um sistema de vigilância de produtos no mercado.

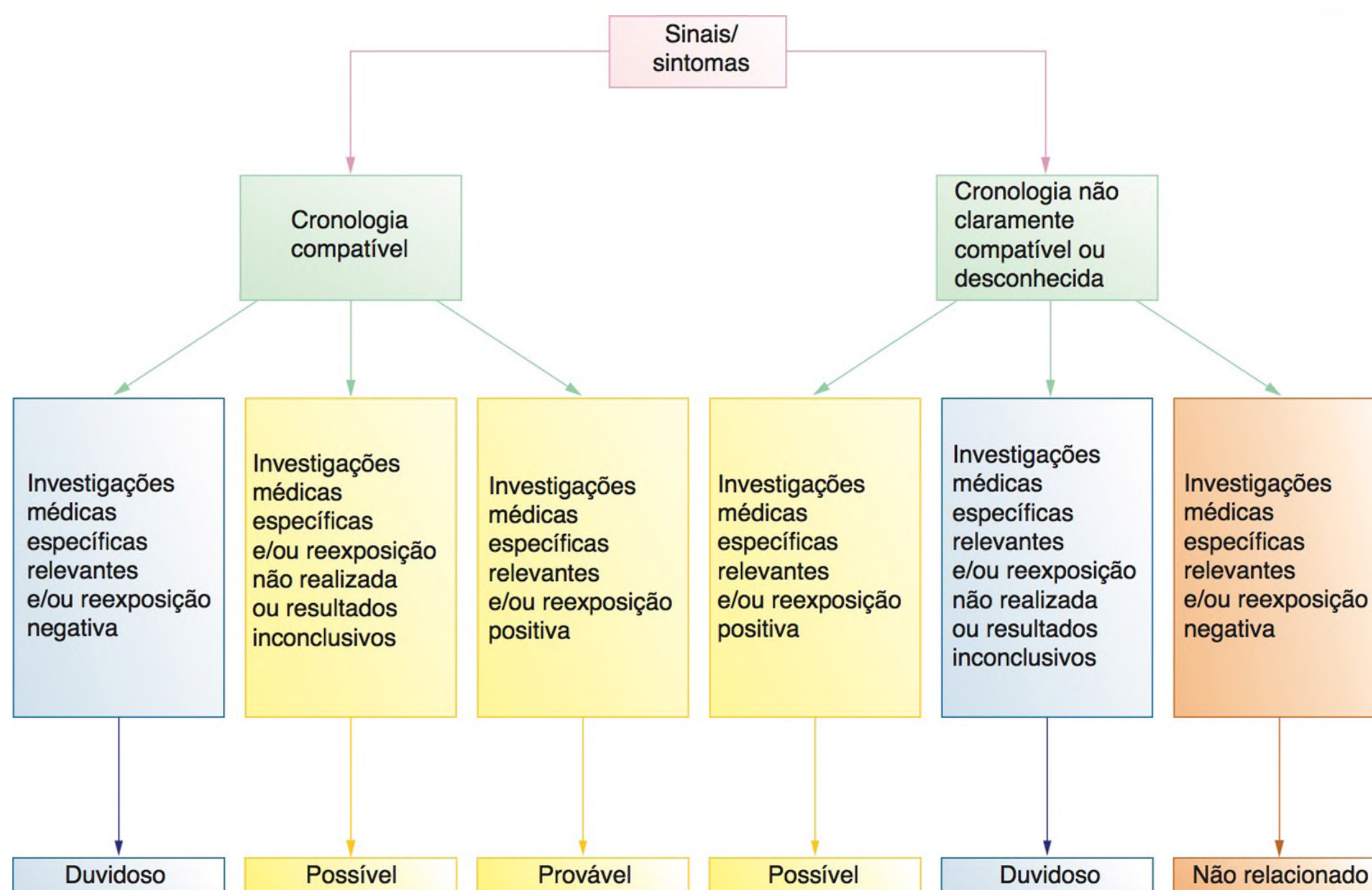


Figura 27.6 Árvore decisória para o estabelecimento do nexo causal, segundo parâmetros de sintomas, cronologia e investigação médica ou reexposição. Fonte: Colipa – Guidelines on the Management of Undesirebles Reports.

software estatístico facilita a extração da informação e a análise dos dados, bem como a obtenção de taxas e indicadores epidemiológicos. Após uma análise global, é possível traçar o perfil esperado para os produtos no mercado e estabelecer faixas de aceitabilidade, importantes no monitoramento sistemático das queixas.

É importante também monitorar casos potencialmente graves e surtos de reações adversas. Às vezes, um número elevado de queixas de evento adverso é considerado normal, pois algumas categorias de produtos são afetadas pela sazonalidade (protetores solares, por exemplo).

Se houver alteração no perfil das queixas, como, por exemplo, algum sintoma diferente começar a aparecer nos relatos dos consumidores, também será necessária uma investigação para saber se existe algo em comum na população exposta ou alguma alteração com o produto ou com um lote específico. O parecer da cosmetovigilância é dado após uma análise completa e detalhada e as ações vão desde a observação (quando não é identificado nenhum problema específico) até alterações na comunicação, reformulação, substituição de algum ingrediente na fórmula e retirada do produto do mercado (Figura 27.7).

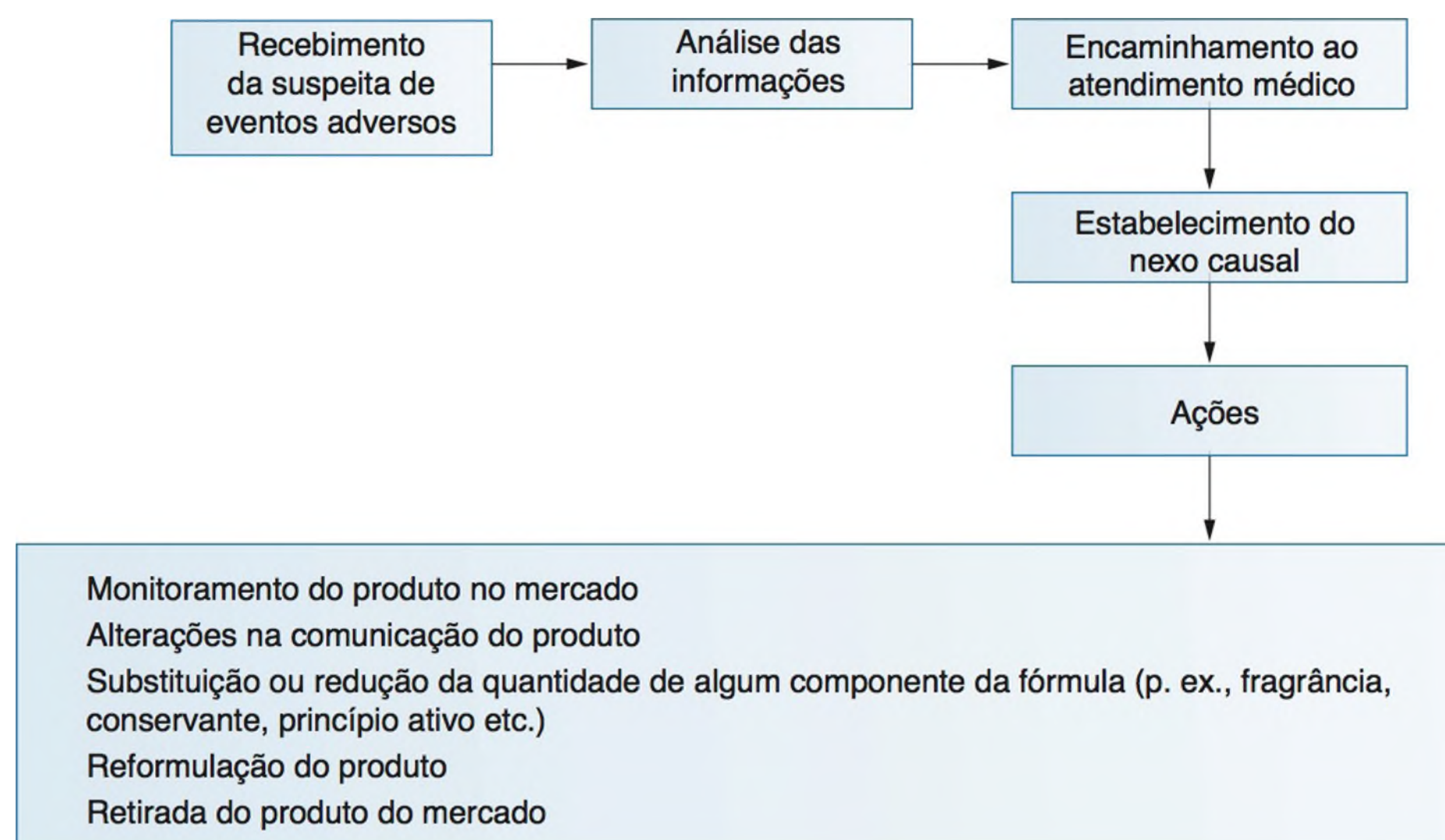


Figura 27.7 Representação esquemática do fluxo do sistema de cosmetovigilância.

► Conclusão

Apesar de suas limitações, o sistema de cosmetovigilância é uma ferramenta de grande importância do ponto de vista da saúde pública. Durante muitos anos, o uso de cosméticos foi considerado supérfluo e as reações adversas a eles associadas não eram vistas com a importância que merecem.

Com a industrialização e a utilização diária cada vez maior de cosméticos na manutenção das condições de saúde, evidencia-se a necessidade de autoridades, empresas e profissionais de saúde prestarem atenção aos possíveis eventos adversos advindos do uso em larga escala desses produtos. Os consumidores, cada vez mais exigentes, informados, participativos e questionadores, influenciam e exigem mudanças na busca de produtos cada vez mais seguros. Um sistema de cosmetovigilância precisa ser capaz de fornecer respostas rápidas a esse público, sobretudo em um cenário no qual mídias sociais ganham cada vez mais importância.

As legislações têm papel fundamental no estabelecimento de padrões de atuação dos fabricantes. Entretanto, não basta cumprir a legislação. É necessário estar atento às exigências dos consumidores e se antecipar às suas necessidades.

Obviamente, não é possível obtermos produtos totalmente isentos de eventos adversos. Quando o produto vai para o mercado, existem várias situações que não são passíveis de controle. Entretanto, produtos com qualidade elevada, atendimento pós-venda diferenciado e sistema de cosmetovigilância abrangente contribuem para uma relação de confiança entre consumidores, empresas, profissionais de saúde e autoridades sanitárias.

► Bibliografia

- ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. Dados do mercado. Panorama do setor – 2010. Disponível em: http://www.abihpec.org.br/conteudo/panorama_do_setor_2010-2011-14042011.pdf
- Bleehen SS. Light, chemicals and the skin: contact photodermatitis. *British Journal of Dermatology* 1981; 105 suppl. 21. 23 a 28. Acessado em 20 de abril de 2011.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC n. 211 de 14 de julho de 2005*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/cosmeticos>. Acessado em 30 de março de 2010.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Resolução RDC- 332, 01 de dezembro de 2005*.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Anvisa publica – reportagens especiais: Cosméticos e Bem-estar*. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/reportagens/110607.htm>. Acessado em 30 de março de 2010.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Sistema Notivisa*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>. Acessado em 30 de março de 2010.
- Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE. Spontaneous Adverse Event Signaling Methods: Classification and Use with Health Care Treatment Products. *Epidemiol Rev* 2001; 23 (2): 191-210.
- Colipa – The European Cosmetics Association. *Colipa Guidelines on Management of Undesirable Event Reports*. 2005. Disponível em: <http://www.colipa.eu/downloads/92.html>. Acessado em 9 de maio de 2010.
- Colipa – The European Cosmetics Association. *About Colipa*. 2010-a. Disponível em: <http://www.colipa.eu/about-colipa-the-european-cosmetic-cosmetics-association.html>. Acessado em 9 de maio de 2010.
- Colipa – The European Cosmetics Association. *Well-Being*. 2010-b. Disponível em: <http://www.colipa.eu/about-colipa-the-european-cosmetic-cosmetics-association.html>. Acessado em 9 de abril de 2011.
- Concil of Europe, Committee of Ministers, 979th meeting of the Ministers' Deputies: Resolution ResAP (2006) 1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products (cosmetovigilance) in Europe In order to protect public health [online]. Disponível em: <http://www.coe.int/> Acessado em 10 de abril de 2011.
- Concil of Europe, The European Parliament: Regulation (EC) N° 1223/2009 of 30 november 2009 on cosmetic products (recast).
- De Groot AC. *Adverse Reactions to Cosmetics*. Groningen; 1988. [Tese de doutorado – State University of Groningen, The Netherlands]
- Duarte I, Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Derm*. 2007; 56 (4):211-3.
- EU, 1976. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Members States relating to cosmetics products. OJ L272, 27 September 1976- 169-200.
- FDA –Food and Drug Administration. *Cosmetics: Guidance, Compliance and regulatory information. Is it a cosmetic a drug or both? (or is it soap?)*; 2002. Disponível em: <http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm074201.htm>. Acessado em 9 de maio de 2011.
- Kay G. *Dying to be beautiful: the fight for safe cosmetics*. Columbus: The Ohio State University Library of Congress; Introduction; 2005. p. 1-8.
- Kleinhans D, Knoth W. Granulomas of the axilla. *Dermatologica* 1976; 152 (3):161-7.
- Krasteva M, Bons B, Tozer S, Rich K, Hoting E, Hollenberg D et al. *Eur J Dermatol* 2010; 20(1): 85-95.
- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia; 1993; p. 1-24.
- Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet* 1962; 1: 45.
- Loden M, Ungerth L, Serup J. Changes in European legislation make it timely to introduce a transparent market surveillance system for cosmetics. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 485-492.
- McCally AW; Farmer AG, Loomis EC. Corneal Ulceration following use of Lash-Lure. *J Am Med Assoc*. 1933; 101(20): 1560-1561.
- Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997;17(6):374-89.
- Mohamed M, Nixon R. Severe allergic contact dermatitis induced by paraphenylenediamine in paint-on temporary "tatoos". *Australas J Dermatol* 2000; 41: 168-171.
- Moretti U, Velo G. Cosmetovigilance – the 'beautiful' risk. *Drug Safety* 2008; 31(5):437-9.
- Nigan PK. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 10-19.
- Sattlet L. Koremlu cream- a disclaimer. *J AM Med. Assoc*. 1932; 99 (20): 1710-1711.
- Sportiello L, Cammarota S, Portu S, Sautebin L. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacological Research* 2009; 59: 101-106.
- Thacker SB, Berkelman RL. Surveillance of Medical Technologies. *J Public Health Policy* 1986; 7 (1): 363-376.
- Tissier MH, Lepagnol F. Le système de cosmétovigilance français gere par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Une proposition pour le futur. *Thérapie* 2002; 57(3): 273-282.
- Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Vayvada O. Contact Dermatitis with Henna Tattoo. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 423-4.
- Vigan M. Cosmétovigilance. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:2S55-8.
- Waldman EA. *Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública*. São Paulo, 1991. [Tese de doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP].
- Waldman EA, Freitas FRM. A vigilância epidemiológica e sua interface com as práticas da vigilância sanitária. In: Costa EA et al. *Vigilância sanitária: desvendando o enigma*. Salvador: EDUFBA; 2008. p. 135-148.
- WHO – World Health Organization. The importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of medicinal products. Pharmacovigilance in Drug Regulation. Geneva: World Health Organization; 2002.
- WHO – World Health Organization. The WHO Program – UMC. Disponível em: <http://www.who.unc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322>. Acessado em 20 de abril de 2011.

28

Qualidade Microbiológica dos Produtos Cosmecêuticos

Gisele Mara Silva Gonçalves

- Introdução, 296
- Fontes de contaminação microbiana, 296
- Limites de contaminação microbiana, 297
- Consequências da contaminação, 298
- Exigências do ponto de vista microbiológico, 298
- Conservação de produtos | Agentes antimicrobianos, 298
- Cosmetovigilância, 302
- Conclusão, 302
- Bibliografia, 303

► Introdução

Neste capítulo, serão abordados aspectos relativos à segurança de produtos cosméticos e aqueles sob prescrição médica, enfocando os chamados “cosmecêuticos”, quando utilizados para uma finalidade não medicamentosa, porém interferindo de algum modo na fisiologia cutânea. O foco principal será a qualidade microbiológica que estes produtos devem apresentar e, para isso, algumas informações relevantes serão discutidas do ponto de vista do profissional que elabora a formulação, conhecido como “formulador”, além da legislação e fatores relacionados com a produção em pequenas ou largas escalas, considerando tanto indústrias quanto farmácias de manipulação.

Os produtos aqui denominados cosmecêuticos são, em geral, formulações que podem ter vários tipos de apresentação: emulsões, loções, géis e soluções hidroalcoólicas, dentre outras, ou seja, em geral as que contêm água na composição, além de substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas. Habitualmente, são produtos multifuncionais, de maneira que, em uma mesma formulação, existem substâncias ativas com atividades distintas, como, por exemplo, antirradicais livres, fotoprotetores, umectantes, esfoliantes e antimicrobianos, vitaminas, aminoácidos, açúcares etc. Assim, devido à composição complexa, são muito suscetíveis à contaminação microbiana. Por essa razão, convém avaliar as possíveis fontes, consequências e, principalmente, maneiras de reduzir a contaminação, a fim de evitar riscos à saúde do usuário.

A contaminação microbiana em cosmecêuticos pode ser oriunda de sua produção, ou do usuário. Em relação à produção, considera-se desde a matéria-prima usada no preparo das formulações, o ambiente, os equipamentos, os profissionais envolvidos em todas as etapas do processo até as embalagens utilizadas para armazenar esses produtos. No segundo caso, se o usuário do produto for o responsável pela contaminação, isso decorre do manuseio incorreto ou mesmo da falta de orientação para tal.

Quando se produz o cosmecêutico em larga escala, a indústria responsável deve manter um rigoroso sistema de controle constante de suas operações, da chegada de materiais até a distribuição dos produtos acabados. Assegurar a qualidade de cosmecêuticos fabricados em grandes quantidades é uma ação de grande responsabilidade, pois desvios de qualidade atingem um número elevado de indivíduos. Mesmo quando a produção ocorre em escala laboratorial, como nas farmácias de manipulação, devem-se respeitar as normas de qualidade.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF), do inglês *Good Manufacturing Practices*, um conjunto de normas indispensáveis a serem seguidas por todos os estabelecimentos responsáveis pela produção de medicamentos ou cosméticos, abrangem todos os setores de indústria, com a finalidade de garantir a qualidade de produtos e a segurança dos colaboradores das empresas. As BPF têm sido constantemente atualizadas e seguir essas normas constitui o passo inicial para a fabricação de um produto assegurado. Ao implantar rigorosamente as Boas Práticas de Fabricação, espera-se que desvios de qualidade, tais como contaminação microbiana, sejam evitados e que os produtos fabricados atendam a todas as especificações previstas inicialmente, garantindo segurança e eficácia. Dessa maneira, é de fundamental importância que as BPF sejam seguidas, e, por essa razão, os órgãos governamentais, tais como a Agência Nacional

de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil, ou a Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, ou The European Cosmetic Association (Colipa), na Europa, ou, ainda, a Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ), no Japão, tornam obrigatória sua aplicação.

Os cuidados com a qualidade de produtos não se atêm apenas aos cosmecêuticos. No Brasil, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou, em 2003, a Resolução – RDC nº 210, que programa o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, o qual deve ser seguido pelas empresas que comercializam seus produtos em território nacional, inclusive plantas fabris situadas em outros países e que comercializam produtos no Brasil. Depois, tal resolução foi revogada pela Resolução – RDC nº 17 de 2010, que a atualizou.

Além disso, a Anvisa instituiu, também, as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (Resolução – RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008), segundo a qual ficam fixados

“os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional.”

Assim, observa-se que as farmácias também devem realizar o controle de qualidade das matérias-primas, armazenamento e todas as demais operações efetuadas até a dispensa das preparações.

► Fontes de contaminação microbiana

Em se tratando de qualidade microbiológica de cosmecêuticos, convém considerar as principais fontes de contaminação microbiana logo nas etapas iniciais de pesquisa e desenvolvimento de formulações, inclusive o processo de fabricação. As matérias-primas utilizadas na obtenção da formulação (substâncias ativas e demais componentes do produto), o ambiente, a embalagem, o pessoal, os equipamentos, o procedimento de limpeza e desinfecção e o próprio usuário da formulação podem ser fonte de contaminação (Figura 28.1).

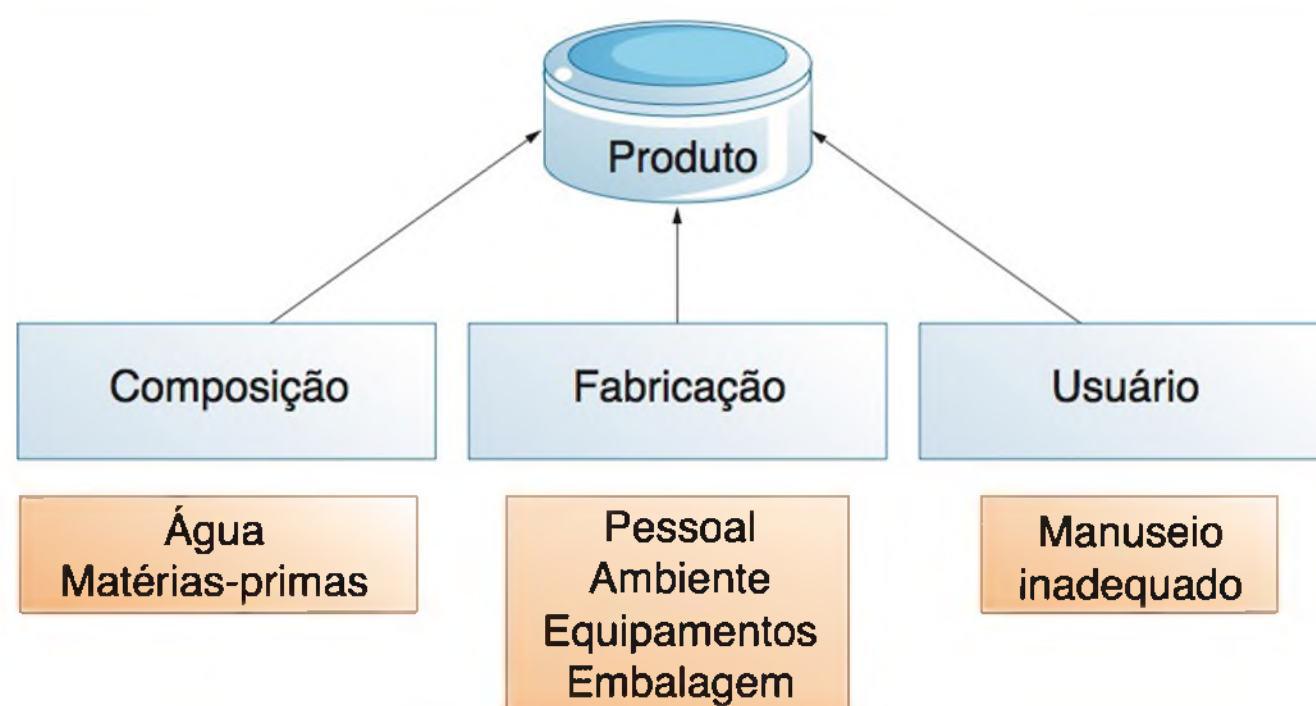


Figura 28.1 Fontes de contaminação microbiana.

■ Água

A água é uma importante matéria-prima, bastante empregada na indústria. Por ser altamente sujeita à contaminação, deve ser monitorada rigorosamente. A água utilizada como insumo necessita ser purificada, e, para sua purificação, são aplicados diversos métodos diferentes: destilação, deionização ou filtração em alta pressão. Após sua obtenção, é armazenada e distribuída pelo ambiente fabril por meio de tubulações específicas para esta finalidade, devendo ser analisada diariamente pela equipe do Controle de Qualidade e coletada em todos os pontos nos quais é distribuída e submetida a análises físico-químicas e microbiológicas. De acordo com o emprego a que o produto que se destina, os critérios de aceitação da água purificada variam desde a aceitação da presença de contaminação por microrganismos não patogênicos, somente em baixos níveis, até a ausência de microrganismos viáveis, comprovada por teste de esterilidade.

Nas farmácias, a água também configura uma importante fonte de contaminação, uma vez que está presente na maioria dos produtos de uso tópico. Por esta razão, recomenda-se que a água purificada utilizada no preparo de formulações seja recém-obtida. Em geral, obtém-se a água utilizada pelas farmácias pela destilação da água potável, sendo um processo de separação de substâncias por meio da condensação do vapor de água advindo da evaporação ou da ebulição. Dessa forma, separa-se a *água destilada* de outras substâncias, inclusive os possíveis contaminantes microbiológicos. A adequada manutenção dos equipamentos envolvidos nos processos de purificação, estocagem e distribuição da água também é importante para evitar a contaminação e a proliferação microbiana. Caso a água destilada livre de contaminantes seja armazenada por grandes períodos em recipientes não estéreis ou que não estejam hermeticamente fechados ou manuseados, pode sofrer contaminação e apresentar crescimento microbiano. Por essa razão, deve sempre ser utilizada sob a forma recém-destilada. Outro método de purificação da água é a deionização, que consiste na remoção de íons em solução, produzindo a chamada *água deionizada* ou *desmineralizada*. Outro método de purificação, a osmose reversa, baseia-se na purificação da água por filtração em uma membrana semipermeável, sob a aplicação de uma grande pressão sobre este meio aquoso, de modo a inverter o fluxo natural da osmose. Essa água é de excelente qualidade, porém, para sua obtenção, são necessários equipamentos específicos e, por isso, a osmose reversa trata-se de um método geralmente empregado para purificação de água em indústrias farmacêuticas ou cosméticas. Cumpre ressaltar que, independentemente do processo de purificação da água, ela deverá ser preservada da contaminação e sempre será preciso assegurar sua qualidade microbiológica.

■ Matérias-primas

Considerando as matérias-primas que compõem a formulação, estas devem ser adquiridas sempre de fornecedores que garantam a qualidade de seus produtos. Por essa razão, as indústrias costumam qualificar seus fornecedores, a fim de identificar os que cumprem os requisitos de qualidade. Além da qualidade do material/insumo, consideram-se outros fatores importantes, como a pontualidade na entrega, o cumprimento de prazos e o preço. Essa é uma maneira de a indústria asseverar que o material recebido atenderá às especificações técnicas necessárias, tendo sua qualidade assegurada.

Entretanto, a indústria deverá sempre realizar o controle de qualidade dos materiais que recebeu, sejam eles matérias-primas, embalagens ou qualquer outro tipo de insumo, podendo usá-los apenas mediante aprovação deles.

As matérias-primas empregadas têm origens diversas: animal, vegetal ou mineral, sendo fonte de contaminação microbiana. De acordo com o processo de obtenção (p. ex., extração a partir de materiais vegetais e animais, ou processos biotecnológicos), ou, ainda, com a atividade de água, o pH e a natureza química da substância, as matérias-primas podem conter carga microbiana a ser considerada, necessitando de purificação. Estes fatores influenciam na sobrevivência microbiana, e, por essa razão, alguns compostos são mais sujeitos à contaminação.

São exemplos de materiais que favorecem o crescimento microbiano os extratos vegetais, as vitaminas, as proteínas, os aminoácidos, os açúcares e as soluções aquosas com pH neutro. Já os solventes orgânicos, os ácidos, os álcalis, os aldeídos, as cetonas e os surfactantes catiônicos são exemplos de materiais que não favorecem o crescimento microbiano.

■ Outras fontes de contaminação

Além da água e das matérias-primas, os profissionais envolvidos no preparo constituem importante fonte de contaminação microbiana. Por essa razão, devem ser qualificados para sua função e seguir as normas das BPF, realizando corretamente todas as operações pertinentes ao preparo do produto. A paramentação adequada (equipamentos de proteção individual – EPI e equipamentos de proteção do produto – EPP) é importante para proteger tanto o profissional quanto o produto.

O ambiente de preparo e armazenamento deve ser adequadamente limpo, assim como os equipamentos e os utensílios, lembrando que, nas indústrias, os procedimentos de limpeza são validados e nas farmácias é possível também realizar corretamente a desinfecção das superfícies do laboratório de preparo e envase. O uso de desinfetantes e sanitizantes qualificados e a validação de limpeza são imprescindíveis para que o ambiente adeque-se aos padrões de higiene.

A qualidade do ar no ambiente também é importante e pode ser controlada por meio de sistemas de filtragem que removem partículas diminutas. Vale lembrar que as partículas aerotransportadas são também fonte de contaminação, sendo que o direcionamento do fluxo de ar no ambiente também interfere, com o fluxo unidirecional preferível ao fluxo turbulento. Por fim, a embalagem primária de acondicionamento do produto deve estar adequadamente limpa e capaz de protegê-lo da contaminação proveniente do ambiente externo.

► Limites de contaminação microbiana

No Brasil, regulamentam-se as normas e os procedimentos para a obtenção do Registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes pela Resolução – RDC nº 211, de 14 de julho de 2005, da Anvisa. Os limites utilizados como parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são definidos por área de aplicação e faixa etária, conforme a Resolução – RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999, como mencionado a seguir.

- Produtos do tipo I
 - *Área de aplicação e faixa etária*: produtos para uso infantil, produtos para a área dos olhos e produtos que entrem em contato com mucosas
 - *Limites de aceitabilidade*: contagem de microrganismos mesófilos totais aeróbios, até 10^2 UFC/g ou mL; limite máximo: 5×10^2 UFC/g ou mL; ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1 g ou 1 mL; ausência de *Staphylococcus aureus* em 1 g ou 1 mL; ausência de coliformes totais e fecais em 1 g ou 1 mL; ausência de clostrídios sulfitorreduzidores em 1 g (exclusivamente para talcos).
- Produtos do tipo II
 - *Área de aplicação e faixa etária*: demais produtos cosméticos suscetíveis a contaminação microbiológica
 - *Limites de aceitabilidade*: contagem de microrganismos mesófilos totais aeróbios, até 10^3 UFC/g ou mL; limite máximo: 5×10^3 UFC/g ou mL; ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1 g ou 1 mL; ausência de *Staphylococcus aureus* em 1 g ou 1 mL; ausência de coliformes totais e fecais em 1 g ou 1 mL; ausência de clostrídios sulfitorreduzidores em 1 g (exclusivamente para talcos).

Conforme pôde ser observado nessas informações, os cosméticos dos tipos I e II não necessitam ser estéreis, assim como ocorre também com os cosmecêuticos. Porém, a carga microbiana é limitada, tanto qualitativamente quanto quantitativamente. Para isso, as indústrias programam o controle microbiológico de qualidade.

O Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CTFA), o *Microbiology Guidelines* e o *Handbook of Cosmetic Microbiology* recomendam os seguintes limites para o número de bactérias.

- Produtos para bebê: *limite de aceitabilidade* de 500 UFC por grama ou mililitro
- Produtos utilizados em torno dos olhos: *limite de aceitabilidade* de 500 UFC por grama ou mililitro
- Demais produtos: *limite de aceitabilidade* de 1.000 UFC por grama ou mililitro.

Vale salientar que esses limites referem-se a bactérias não patogênicas, e são determinados pelo método de contagem em placa.

► Consequências da contaminação

A contaminação do produto, quando visível a olho nu, leva a alterações no aspecto, como mudanças de coloração, separação de fases em emulsões, aparecimento de manchas ou grumos ou variações no odor e modificação na viscosidade, podendo ocorrer apenas uma destas alterações, ou várias em conjunto. Entretanto, quando ainda não são percebidas, configuram um risco ao usuário no sentido de não ser possível ainda sua identificação. Isso leva à decomposição das substâncias da formulação, modificações no pH, presença de substâncias indesejáveis provenientes do metabolismo microbiano ou produtos de decomposição. No usuário, pode acarretar contaminação ocasionando infecções graves, dependendo do estado geral de saúde do indivíduo, do tipo de microrganismo presente e do sítio de aplicação do produto. Por exemplo, um produto para a área dos olhos que esteja contaminado por *Pseudomonas aeruginosa* pode induzir consequências graves.

► Exigências do ponto de vista microbiológico

A publicação *Orientações para Elaboração de Dossiê de Produto Cosmético*, da Gerência Geral de Cosméticos da Anvisa, apresenta diretrizes e informações para que as indústrias elaborem um dossiê técnico que atenda à legislação vigente, contribuindo para a garantia da segurança sanitária e da qualidade dos produtos oferecidos ao consumidor. Na prática, destina-se a auxiliar na organização sistemática da documentação relativa a um produto para atendimento de requisitos técnicos específicos estabelecidos pela legislação, para fins de registro e notificação. Desse modo, os documentos para comprovação ou atendimento de cada requisito técnico devem fazer parte do dossiê, guardado na empresa, à disposição da Autoridade Sanitária competente.

Nesta publicação, consta que “as especificações microbiológicas da matéria-prima referem-se aos parâmetros microbiológicos preestabelecidos, podendo ser emitidas pelo fornecedor da matéria-prima ou fabricante do produto acabado”. Além disso, consta também que “estas especificações são pertinentes às matérias-primas suscetíveis à contaminação e que, no caso das matérias-primas não suscetíveis, deve haver uma justificativa técnica comprovando a não suscetibilidade de contaminação da matéria-prima”. No caso de produtos acabados, menciona-se que os produtos não suscetíveis à contaminação microbiana e que não necessitam de análise microbiológica devem ser identificados e a empresa deve enviar justificativa técnica para a não realização da análise microbiológica.

► Conservação de produtos | Agentes antimicrobianos

Considerando que os produtos de uso tópico, em geral, inclusive os cosmecêuticos, apresentam composição complexa e pH próximo ao fisiológico, conclui-se que eles constituem um ambiente propício ao desenvolvimento microbiano. Além disso, muitas dessas preparações destinam-se ao uso diário e estão disponíveis em embalagens de múltiplas doses, agravando as consequências da utilização de um produto fora de conformidade. Desse modo, é fundamental que as formulações contenham um sistema preservante que evite a proliferação microbiana durante este período de armazenagem, mantendo a integridade do produto e prevenindo riscos à saúde do usuário.

Entende-se por *conservante*, ou *preservante*, uma ou mais substâncias adicionadas na formulação com o intuito de inibir o crescimento microbiano, por terem ação bacteriostática e/ou fungistática. É importante que o preservante tenha amplo espectro de atuação, sendo eficaz contra bactérias gram-positivas e Gram-negativas, fungos e leveduras. Em resumo, tais substâncias têm a finalidade primária de preservar os produtos de danos e/ou deteriorações causados por microrganismos durante a fabricação e a estocagem, bem como proteger o consumidor de contaminação inadvertida durante o uso.

A contaminação microbiana de formulações é indesejável e inegável, pois há consequente redução ou perda da ação farmacológica prevista para o produto, modificação do aspecto do produto ou até a possibilidade de contaminação e infecção

do usuário. Dessa maneira, a adequada preservação de medicamentos e cosméticos é fundamental.

Os órgãos reguladores dos diversos países indicam quais são os preservantes liberados e suas condições de uso. O formulador deve consultar a lista de conservantes permitidos pela legislação vigente no país.

O preservante considerado ideal deve apresentar amplo espectro de ação, ser estável em faixas de pH suficientes para todos os produtos, ser eficaz sobre cepas padronizadas (ATCC), facilmente distribuído de maneira homogênea em emulsões, ser compatível com todos os componentes da formulação, sem interferir com suas propriedades, provocar rapidamente a inativação dos microrganismos contaminantes dos produtos, de maneira a evitar adaptação e mecanismos de resistência microbiana, ser atóxico e não irritante, de baixo custo e eficiente em concentrações baixas. Dificilmente, um preservante atenderá a todas estas exigências.

No Brasil, a Anvisa definiu uma “Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes” (Resolução – RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001) que contempla a máxima concentração autorizada e as limitações, além das condições de uso e advertências que devem constar na rotulagem dos produtos. Essa regulamentação varia em cada país, sendo que alguns países têm maior controle sobre a utilização de preservantes, como o Japão.

Convém realizar a seleção do sistema preservante, pelo formulador, logo nos estágios iniciais do desenvolvimento. Além de seguir a legislação vigente, é necessário ainda avaliar a compatibilidade deste sistema com a formulação e com o material de embalagem.

Conforme mencionado anteriormente, formulações à base de géis, cremes e géis-cremes contêm grande quantidade de água. A água presente na formulação facilita a proliferação microbiana, de modo que, quanto maior o conteúdo de água no produto, mais este fica vulnerável ao crescimento bacteriano.

Além disso, substâncias que inativam o sistema preservante também devem ser avaliadas e evitadas na medida do possível. O preservante pode ser inativado total ou parcialmente por diluição, de modo à concentração final ficar abaixo da *concentração inibitória mínima*, ou, ainda, por influência de outros componentes da formulação. Alguns tensoativos interagem com os preservantes e reduzem sua eficácia antimicrobiana, levando ao crescimento microbiano. Os parabenos, por exemplo, são inativados por alguns tensoativos, como o polissorbato 80 e, por esta razão, em formulações que contenham substâncias inativantes, devem ser substituídos por outros preservantes. Outro prejuízo à eficácia do preservante é a sua adsorção pelo material de embalagem ou em partículas sólidas presentes na própria formulação, como no caso de alguns pigmentos, por exemplo. Neste caso, o produto fica desprotegido e a proliferação microbiana pode ocorrer.

A atividade dos preservantes também é afetada pelo pH da formulação e, por essa razão, a faixa de pH de estabilidade deles deve ser avaliada durante a seleção. Assim, há os ativos em pH ácido e os inativos em pH alcalino, como os parabenos, e os que são ativos em pH entre 3 e 9, como o 1,3-dimetilol-5 e o 5-dimetil-hidantoína.

Em termos de processo de preparo/obtenção do produto, deve-se considerar o melhor momento para adição do preservante na formulação, pois alguns deles, ao serem aquecidos durante o preparo, podem perder sua ação. Por isso, deve-se considerar se, para cada preservante, a elevação da tempera-

tura leva à perda de atividade. Neste caso, o preservante deverá ser acrescido na formulação apenas após o resfriamento parcial. Este cuidado é fundamental para evitar a decomposição química e consequente perda da ação. Assim sendo, além de o formulador ser responsável pela elaboração da fórmula, ele ainda deve interferir na definição da técnica de preparo, considerando se o preservante é termolábil, a fim de garantir a preservação/qualidade do produto final.

■ Preservantes permitidos

De acordo com a FDA, os parabenos são os sistemas preservantes mais empregados em produtos cosméticos. Quimicamente, são ésteres do ácido p-hidroxibenzoico (metilparabeno, propilparabeno e butilparabeno) e são comumente utilizados em associação a outros preservantes, para ampliar o espectro de ação antimicrobiana. A concentração costuma variar de 0,01 a 0,3 % (p/p). Muito se tem discutido a respeito dos riscos dos parabenos sobre a saúde humana, pois diversos estudos identificaram a presença destes compostos em células tumorais.

Até o momento, os parabenos continuam liberados em diversos países, porém empresas conhecidas internacionalmente começam a substituir estes compostos em suas formulações. Esta busca contempla estudos diversos sobre óleos essenciais com ação antimicrobiana, obtidos de plantas aromáticas. No Brasil, a Resolução nº 162, de 11 de setembro de 2001, remete à Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme a Tabela 28.1.

■ Eficácia do sistema preservante

Para avaliar a eficácia do sistema preservante, procede-se com o teste de desafio, ou *challenge test*. De acordo com o *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos* (Anvisa), o teste de desafio consiste na contaminação proposital do produto com microrganismos específicos e avaliação da amostra em intervalos de tempo definidos, com o objetivo de constatar a eficácia do sistema conservante necessário à proteção do produto.

Na prática, durante o desenvolvimento do produto, após a definição de sua composição e embalagem, é necessária a realização deste teste, que desafiará o sistema preservante, por meio de contaminação, com um número conhecido de unidades formadoras de colônia, de cepas padronizadas internacionalmente (cepas ATCC), e depois de incubação e acompanhamento da contagem microbiana ao longo do tempo. Os microrganismos mais utilizados neste estudo são *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*.

Caso o sistema preservante tenha sido corretamente selecionado para uma determinada composição e embalagem, o decaimento na contagem de microrganismos viáveis ocorrerá rapidamente, não favorecendo o mecanismo de resistência microbiana. Já se a contagem decair de maneira lenta, haverá o favorecimento do desenvolvimento de resistência microbiana e a contagem, posteriormente, poderá aumentar. Neste caso, convém ajustar o produto na composição de preservantes, e um novo teste deve ser realizado.

Em outras palavras, este teste simula a contaminação do produto proveniente da má utilização pelo usuário, e o sistema preservante deverá ser eficaz também contra uma possível

Tabela 28.1 Substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.	
Substância (denominação INCI)	Concentração máxima autorizada
Ácido benzoico, seus sais e ésteres (Benzoic acid, salts and esters)	0,5% (expresso como ácido)
Ácido propiônico e seus sais (Propionic acid and salts)	2,0% (expresso como ácido)
Ácido salicílico e seus sais (Salicylic acid and salts)	0,5% (expresso como ácido)
Ácido sórbico e seus sais (Sorbic acid and salts)	0,6% (expresso como ácido)
Formaldeído e paraformaldeído (Formaldehyde and paraformaldehyde)	0,1% (em produtos de higiene oral), 0,2% (outros produtos não destinados à higiene oral): expresso como formaldeído livre
Bifenil-2-ol (o-fenilfenol) e seus sais (O-phenylphenol and salts)	0,2% (expresso como fenol)
Piritionato de zinco (Zinc pyrithione)	0,5%
Sulfitos e bisulfitos inorgânicos (Ammonium sulfite and bisulfite)	0,2% (expresso como SO ₂ livre)
Iodato de sódio (Sodium iodate)	0,1%
1,1,1-tricloro-2-metilpropanol-2-(clorobutanol) (Chlorobutanol)	0,5%
Ácido 4-hidroxibenzoico, seus sais e ésteres (Paraben salts and esters)	0,4% (expresso como ácido) individual para um éster; 0,8% (expresso como ácido) para misturas dos sais ou ésteres
Ácido di-hidroacético e seus sais (Dehydroacetic acid and salts)	0,6% (expresso como ácido)
Ácido fórmico e seu sal sódico (Formic acid and sodium salt)	0,5% (expresso como ácido)
3,3'-dibromo-4,4'-hexametileno-dioxidibenzamidina e seus sais (incluindo isotionato) (Dibromohexamidin; dibromihexamidine and salts)	0,1%
Tiosalicilato de etilmercúrio sódico (tiomersal) (timerosal) (Thimerosal)	0,007% (de Hg). Se misturado a outros compostos mercuriais, o total de Hg não pode ser acima de 0,007% no produto final
Fenilmercúrio e seus sais (incluindo borato) (Phenylmercuric and salts)	0,007% (de Hg). Se misturado a outros compostos mercuriais, o total de Hg não pode ser maior que 0,007% no produto final
Ácido undecanoico-10-eno (undecilênico), seus sais, ésteres, aminas e sulfossuccinato (Undecilenic acid and salts)	0,2% (expresso como ácido)
Amino-5-bis(etil-2-hexil)-1,3 metil-5-per-hidropirimidina (Hexetidine)	0,1%
5-bromo-5-nitro-1,3 dioxano (5-bromo-5-nitro- 1,3-dioxane)	0,1%
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol) (2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol)	0,1%
3,4,4'- triclorocarbanilida (Trichlocarban)	0,2%
P-cloro-metacresol (P-chloro-m-cresol)	0,2%
P-cloro-metaxileno (Chloroxylenol)	0,5%
Imidazolidinil ureia (Imidazolidinyl urea)	0,6%
Cloridrato de poli-hexametileno biguanida (polyaminopropyl biguanide)	0,3%
2-fenoxietanol (Phenoxyethanol)	1,0%
Cloreto de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triazo-1-azoniadamantano (Quaternium 15)	0,2%
1-(4-clorofenoxi)-1-(1-imidazolil)-3,3-dimetil-2-butanona (Climbazole)	0,5%
1,3-dimetilol-5,5-dimetil-hidantoína (DMDM hydantoine)	0,6%
Álcool benzílico (Benzyl alcohol)	1,0%

Tabela 28.1 Substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. (Continuação)	
Substância (denominação INCI)	Concentração máxima autorizada
1-hidroxi-4-metil-6(2,4,4-trimetilpentil)2-piridona e seus sais de monoetanolamina (octopirox) (Piroctone olamine)	1,0%, 0,5%
1,2-dibromo-2,4-dicianobutano (Methyl dibromoglutaronitrile)	0,1%
4-isopropil-m-cresol (o-cymen-5-ol)	0,1%
Mistura de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona e 2-metil-4-isotiazolina-3-ona com cloreto de magnésio e nitrato de magnésio (3:1) (Methylisothiazolinone + methyl chloro isothiazolinone)	0,0015%
2-benzil-4-clorofenol (Chlorophene)	0,2%
2-cloroacetamida (Chloracetamide)	0,3%
Bis-(p-clorofenildiguanida)-1,6-hexano: acetato, gluconato e cloridrato (Chlorhexidine digluconate, dihydrochloride, diacetate)	0,3% (expresso como cloro-hexidina)
1-fenoxi-2-propanol (Phenoxypropanol)	1,0%
4,4-dimetil-1,3-oxazolidina (Dimethyl oxazolidine)	0,1%
N-(hidroximetil)-n-(di-hidroximetil-1,3-dioxo-2,5-imidazolidinil-4)-n' (hidroximetil)ureia (Diazolidinyl urea)	0,5%
Glutaraldeído (Glutaral)	0,1%
5-etil-3,7-dioxo-1-azobiciclo(3.3.0) octano (7-ethylbicyclo oxazolidine)	0,3%
3-hidroxi-4-isopropil tolueno (timol) (Thymol)	0,1%
Farnesol (Farnesol)	0,6%
Monometilol dimetil hidantoína (MDM hydantoin)	0,5%
6,6-dibromo-4,4-dicloro-2,2-metilenodifenol (Bromochlorophene)	0,1%
Álcool 2,4-diclorobenzílico (Dichlorobenzyl alcohol)	0,15%
Tricloro-3,4,4' hidróxi-2' difenileter (Triclosan)	0,3%
Hexametenotetramina (Methenamine)	0,15%
Brometo e cloreto de alquil (c12-c22) trimetilamônio (Behentrimonium, cetrimonium, laurrimonium, myrtrimonium, stertrimonium: bromide and chloride)	0,1%
1,6-di-(4-amidinofenoxi)-n-hexano e seus sais (incluindo isotionato e p-hidroxibenzoato) (Hexamidine and salts)	0,1%
3-(p-clorofenoxi)-propano-1,2-diol (Chlorphenesin)	0,3%
Hidroximetil aminoacetato de sódio (Sodium hydroxymethyl glycinate)	0,5%
Cloreto de prata depositado em dióxido de titânio (Titanium dioxide + silver chloride)	0,004% (calculado como cloreto de prata)
Brometo de dodecil-dimetil-fenoxietilamônio (Domiphen bromide)	0,3%
Cloreto de alquil piridínio (Alkylpyridinium chloride)	0,3%; 0,2% em produtos para crianças e em produtos que entram em contato com mucosas
Cloreto, brometo e sacarinato (c8-c18) de alquildimetilbenzilamônio (Benzalkonium bromide, chloride, saccharinate)	0,1% (calculado como cloreto de benzalcônio)
Benzil-hemiformal (Benzylhemiformal)	0,15%
Carbamato de 3-iodo-2-propinilbutil (Iodopropinyl butylcarbamate)	0,05%
Cloreto de di-isobutil fenoxietoxietildimetil-benzilamônio (Benzethonium chloride)	0,1%

INCI = International Nomenclature of Cosmetic Ingredient.

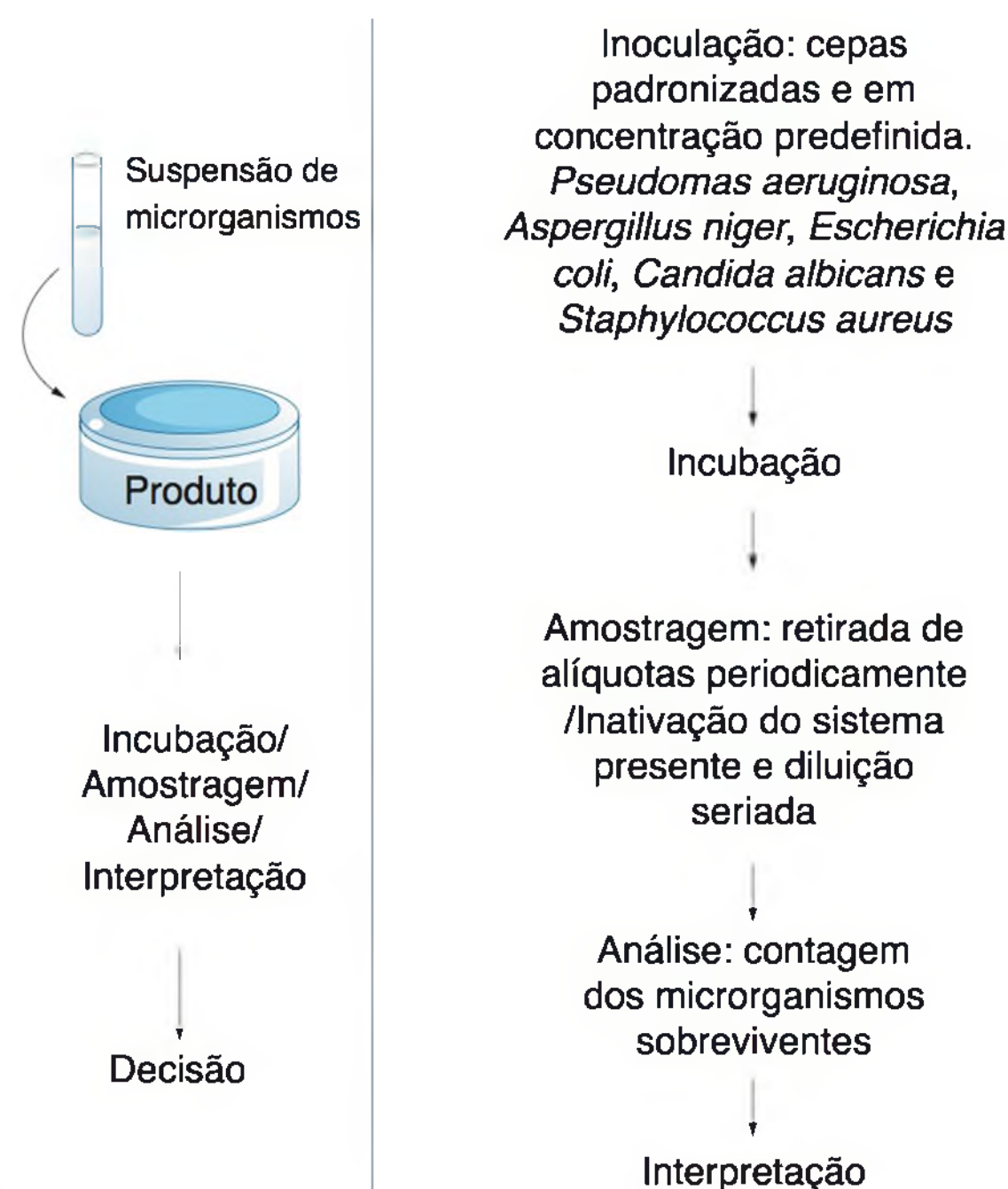


Figura 28.2 Resumo das etapas do teste de desafio do sistema conservante.

contaminação durante o tempo de prateleira, ou *shelf life*. A Figura 28.2 resume o procedimento realizado para o teste de desafio.

Não há, ainda, um consenso entre os órgãos regulatórios quanto aos critérios de aceitação. No caso da CTFA, quando se trata de produtos para área dos olhos e bebês, deve haver, no mínimo, a redução de 99,9% das bactérias e 90% dos fungos, sendo a contagem realizada do momento inicial da contaminação até a finalização do teste.

A eficácia do sistema preservante poderá ser facilitada por embalagens que não permitam a entrada de partículas no produto (preferindo-se aquelas contendo válvulas, ou com bicos aplicadores de boca estreita). Por essa razão, os cuidados na escolha da embalagem contemplam formato, material e tipo de tampa, além de sua capacidade quanto ao conteúdo. Um exemplo a ser citado é o caso do armazenamento de um produto cosmecêutico facial viscoso (creme, gel ou gel-creme). Nesse caso, o formulador pode utilizar um pote de plástico de boca larga, com batoque e tampa de rosca, ou uma embalagem do tipo bisnaga com batoque, ou, ainda, um frasco com tampa na forma de válvula, todos do mesmo material. Comparando-se estas embalagens, todas podem ser consideradas adequadas para o envase do produto. Porém, ao serem manuseadas pelo usuário, existem diferenças quanto à possibilidade de contaminação do produto a partir de um manuseio inadequado. A embalagem do tipo pote, de boca larga, facilita o contato do usuário com o conteúdo total do frasco, ou seja, possibilita a contaminação do produto e necessita do auxílio de um acessório para remoção de porções do produto, tal como uma espátula. No caso da bisnaga, o contato do usuário com o conteúdo da embalagem é reduzido, se o orifício do batoque tiver tamanho pequeno, enquanto, na embalagem com tampa do tipo válvula, o contato é evitado. Portanto, esta última seria a mais aconselhável do ponto de vista da qualidade microbiológica.

No caso de produtos para a área dos olhos, é comum o envase em bisnagas pequenas, com bicos aplicadores alongados de orifício bastante reduzido. No caso de produtos de

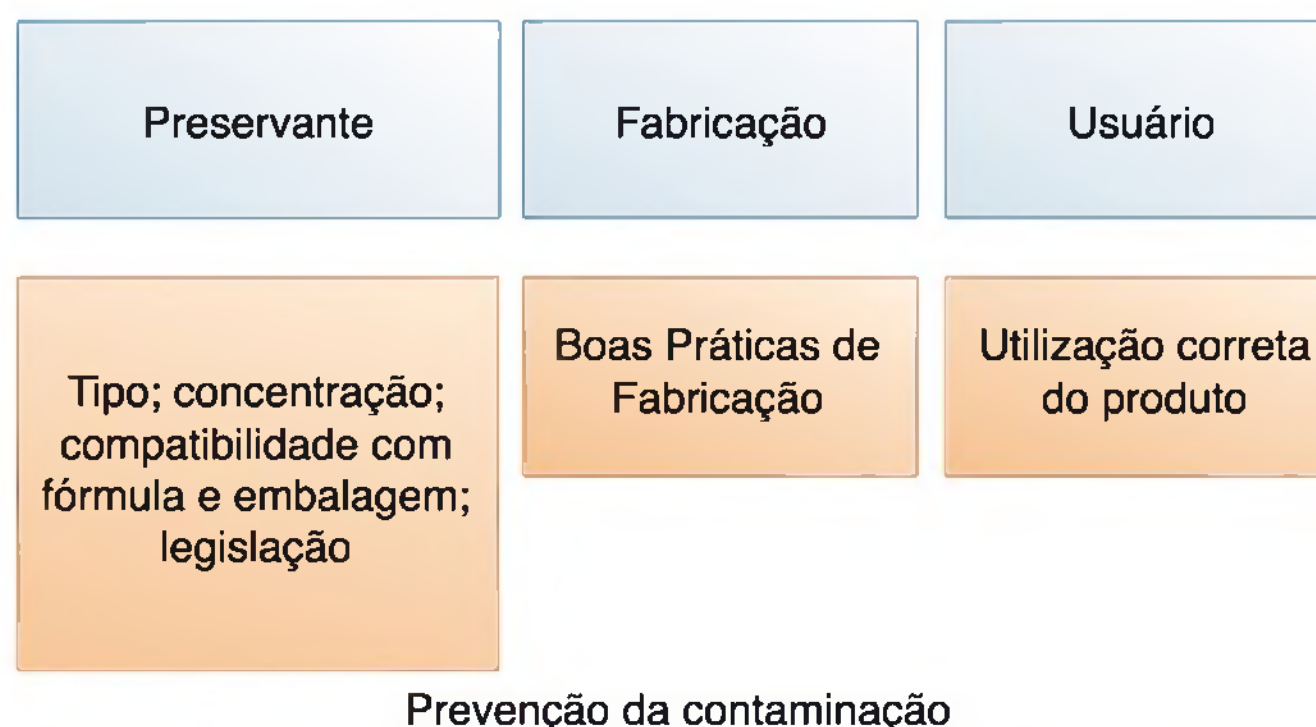


Figura 28.3 Principais pontos a serem observados para a prevenção e o controle da contaminação microbiana de produtos.

uso facial em geral, costuma haver o envase de produtos em embalagens com válvula. Assim, fica claro que o formulador deve avaliar qual o melhor formato de embalagem e o sistema de fechamento, a fim de prevenir a contaminação do produto pelo usuário. A Figura 28.3 resume os principais pontos a serem observados para a prevenção e o controle da contaminação microbiana de produtos.

► Cosmetovigilância

No Brasil, a Anvisa instituiu o sistema de cosmetovigilância para todas as empresas responsáveis pela comercialização de cosméticos no país (fabricantes e/ou importadoras), por meio da Resolução – RDC nº 332, de 1 de dezembro de 2005.

Esse sistema também existe em diversos outros países, e seu objetivo é facilitar a comunicação do usuário com a empresa, de modo a identificar e quantificar as reclamações dos usuários quanto aos produtos, em termos de efeitos adversos e perfil de segurança. Os efeitos adversos relatados e as queixas técnicas devem ser relatados à Anvisa, que procederá a uma análise e emitirá um parecer com as condutas a serem seguidas a partir do problema relatado. Além disso, as informações recebidas alimentam um banco de dados que servirá como importante referência no segmento.

O impacto da má preservação de cosmecêuticos e cosméticos em geral sobre a saúde da população reflete-se neste sistema de cosmetovigilância e leva as autoridades ao conhecimento do problema e a buscar soluções. Os efeitos adversos provenientes do sistema preservante utilizado, tais como reações irritativas ou alérgicas, também são identificados. As reações alérgicas aos preservantes não são incomuns e representam uma parcela das queixas relatadas pelos usuários de produtos cosméticos e cosmecêuticos. Assim, ao acessar o banco de dados, o formulador poderá se basear nestas informações e utilizá-las como um dos critérios de seleção do sistema preservante, lembrando-se de que, dentre as características ideais de um sistema preservante, estão a inocuidade e a ausência de toxicidade/efeitos adversos.

► Conclusão

Considerando o impacto da má preservação de cosmecêuticos sobre a saúde de seus usuários, evidencia-se que o formu-

lador deve ter conhecimentos suficientes e sempre atualizados para desenvolver produtos e processos que assegurem a qualidade microbiológica. Tais conhecimentos são empregados nas etapas de pesquisa e desenvolvimento de produtos, processos, embalagens, como também nas orientações aos profissionais envolvidos com a produção e o ambiente produtivo, ao consumidor e ao profissional prescritor, além do órgão sanitário responsável pela regulamentação e fiscalização.

► Bibliografia

- Anvisa. Orientações para elaboração de dossiê de produto cosmético. Gerência Geral de Cosméticos. 2008.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Aprova a lista de conservantes permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 210, de 14 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Revogada pela Resolução – RDC Nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 332, de 01 de dezembro de 2005. Implantação, sistema de vigilância sanitária, produto de higiene, cosméticos, perfume, empresas, importação de produtos.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Ficam estabelecidas a definição e a classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação em farmácias.
- Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*. 2010; 30:301-12.
- Campana R, Scesa C, Patrone V, Vittoria E, Baffone W. Microbiological study of cosmetic products during their use by consumers: health risk and efficacy of preservative systems. *Lett Appl Microbiol*. 2006, Sep; 43(3):301-6.
- Castanedo-Tardan MP, Zug KA. Patterns of cosmetic contact allergy. *Dermatol Clin*. 2009; 27:265-80.
- CTFA – Technical Guidelines – Microbiology Guidelines – The Cosmetic, Toilet, and Fragrance Association; Washington, 2001.
- Darbre PD. Environmental estrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 20(2): 121-43.
- Food and Drug Administration. Cosmetic Product Manufacturers (2/95). Guide to Inspections of Cosmetic Product Manufacturers. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/default.htm>
- Food and Drug Administration (FDA), EUA, The European Cosmetic Association (Colipa), Europa, Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan – (PMRJ), do Japão.
- Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2009; 60(2):70-8.
- Maier LE, Lampel HP, Bhutani T, Jacob SE. Hand dermatitis: a focus on allergic contact dermatitis to biocides. *Dermatol Clin*. 2009; 27:251-64.
- Myburgh JA, McCarthy TJ. Inactivation of preservatives in the presence of particulate solids. *Pharmacy World & Science*. 1980; 2(1):1405-10.
- Perry B. Cosmetic microbiology. *Microbiology Today*. 2001; 28:185-87.
- Pinto TJA, Kaneco TM, Ohara MT. *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*; 2. ed. Atheneu; São Paulo, 2010.
- Sakamoto T, Yanagi M, Fukushima S, and Mitsui T. Effects of some cosmetic pigments on the bactericidal activities of preservatives. *J Soc Cosmet Chem*. 1987; 38:83-98.



Parte 4

Classes Cosmecêuticas

29

Retinoides

Gustavo de Campos Dieament

Adilson Costa

Liliana Bechelli de Oliveira Torloni

- Introdução, 308
- Farmacodinâmica dos retinoides, 308
- O uso tópico dos retinoides, 309
- Bibliografia, 313

► Introdução

A vitamina A (retinol) e seus derivados, naturais ou sintéticos, os quais são genericamente referidos como retinoides (RET), exercem vários efeitos importantes em organismos vertebrados, dentre eles embriogênese, reprodução, visão, controle de inflamações, e crescimento e diferenciação celular, normal ou neoplásica. Esta vitamina lipossolúvel foi relatada, primeiramente, no início do século 20 por Drummond, em 1920, como sendo um nutriente essencial chamado de *fat soluble A*.

Esta classe de substâncias é composta por várias substâncias. Muitas delas desempenham funções vitais sobre os diversos órgãos de nosso corpo, inclusive a pele (Figura 29.1).

A importância dos RET em dermatologia foi apresentada por Wolbach e Howe, que identificaram alterações epidérmicas, principalmente queratinização anormal em animais deficientes de vitamina A. Após esses achados, muitos estudos foram realizados, em especial os voltados para avaliar a atividade biológica dos RET na pele, levando à perpetuação do ácido retinoico, uma das formas mais ativas dos RET, como agente terapêutico para o tratamento de doenças cutâneas de importância clínica, como acne, hiperqueratose, paraqueratose e hiperpigmentação, dentre outras.

Biologicamente, os RET exercem seus efeitos por meio da ligação a receptores nucleares específicos, conhecidos como RAR (*retinoic acid receptors*) e RXR (*retinoid X receptors*), pertencentes à superfamília dos reguladores transcricionais induzidos por ligantes. Esta superfamília compreende, também, os receptores para hormônios esteroides, tireoidianos e para vitamina D3.

Na pele, os RET desempenham um papel regulador crucial nas funções de crescimento e diferenciação epidérmica. No entanto, as alterações celulares, bioquímicas e imunológicas associadas a eles não estão completamente elucidadas.

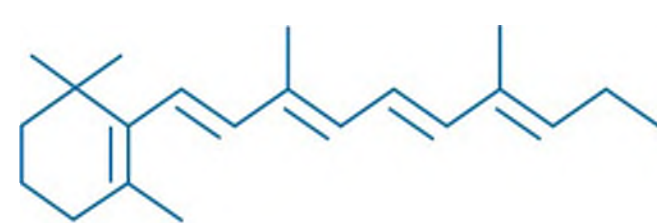
► Farmacodinâmica dos retinoides

Os RET têm importante papel na morfogênese, na diferenciação e no desenvolvimento celulares. Um dos princi-

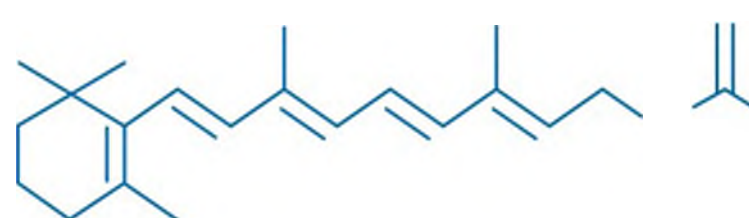
pais retinoides de relevância biológica é o ácido retinoico, que existe em muitas formas isoméricas (p. ex., *all-trans*, *9-cis* e *13-cis*). Demonstrou-se que essa molécula funciona em nível molecular como agonista para a classe de receptores nucleares de ácido retinoico (RAR) e de retinoides X (RXR). A ligação do ligante de ácido retinoico com esses receptores formará um heterodímero capaz de interagir com sequências de DNA localizadas nas regiões promotoras de genes específicos. Essas sequências são conhecidas como elementos de resposta ao ácido retinoico (RARE, sigla, em inglês, de *responsive element retinoic acid*). Sabe-se que os ácidos retinoicos influenciam na função celular, alterando os padrões de expressão genética, por meio de sua interação facilitada com RARE, controlando, assim, sua transcrição (Figura 29.2).

O conhecimento do papel fisiológico na regulação dos padrões de expressão genética pelos retinoides possibilitou a síntese de novas classes de compostos farmacológicos com diversidade estrutural ampla e efeitos biológicos mais pronunciados, com base em sua capacidade ligante aos RAR/RXR e sua conversão metabólica para ácido retinoico. Considerando estas variadas possibilidades de combinações e suas diferentes e subsequentes ligações a específicos elementos de resposta, torna-se evidente os RET apresentarem tantos efeitos biológicos. De fato, sabe-se que mais de 300 genes podem ser ativados pelos retinoides.

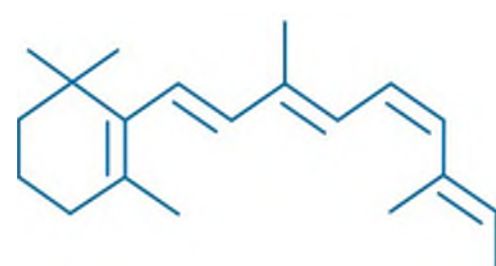
Além deste modo de ação, os RET atuam indiretamente sem ligar-se ao DNA. Já foi proposto que um complexo proteico formado entre um subtipo de RAR se liga a um sítio aparentado do DNA, denominado proteína ativadora 1 (AP-1). Encontra-se a sequência de AP-1 na região promotora do DNA de muitos genes, inclusive metaloproteínases e outras enzimas de degradação e mediadores inflamatórios. Deste modo, AP-1 tem importante papel na exacerbação da resposta imune e inflamatória. A RET com atividade antagonista de AP-1 pode bloquear este componente da resposta inflamatória, trazendo alguns dos conhecidos benefícios dos retinoides na pele (Figura 29.2). Cabe ressaltar que estes receptores, ao atuarem como fatores de transcrição, modulam tanto respostas positivas quanto negativas no gene.



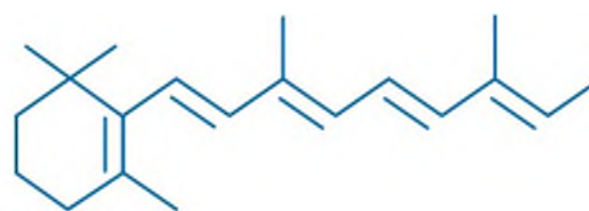
All-trans-retinol



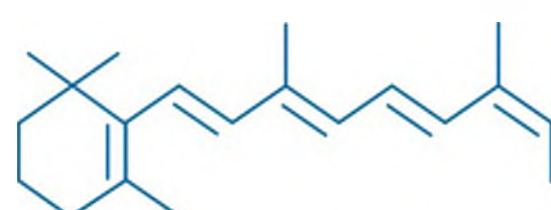
Retinil-palmitato



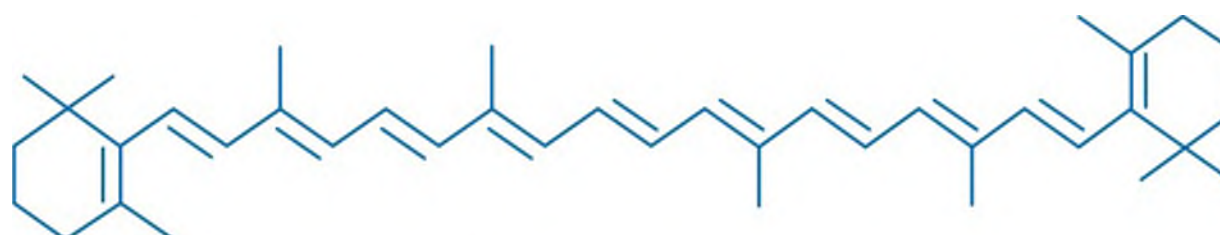
11-cis retinal



all-trans ácido retinoico



13-cis ácido retinoico



Betacaroteno

Figura 29.1 Fórmula estrutural de alguns RET.

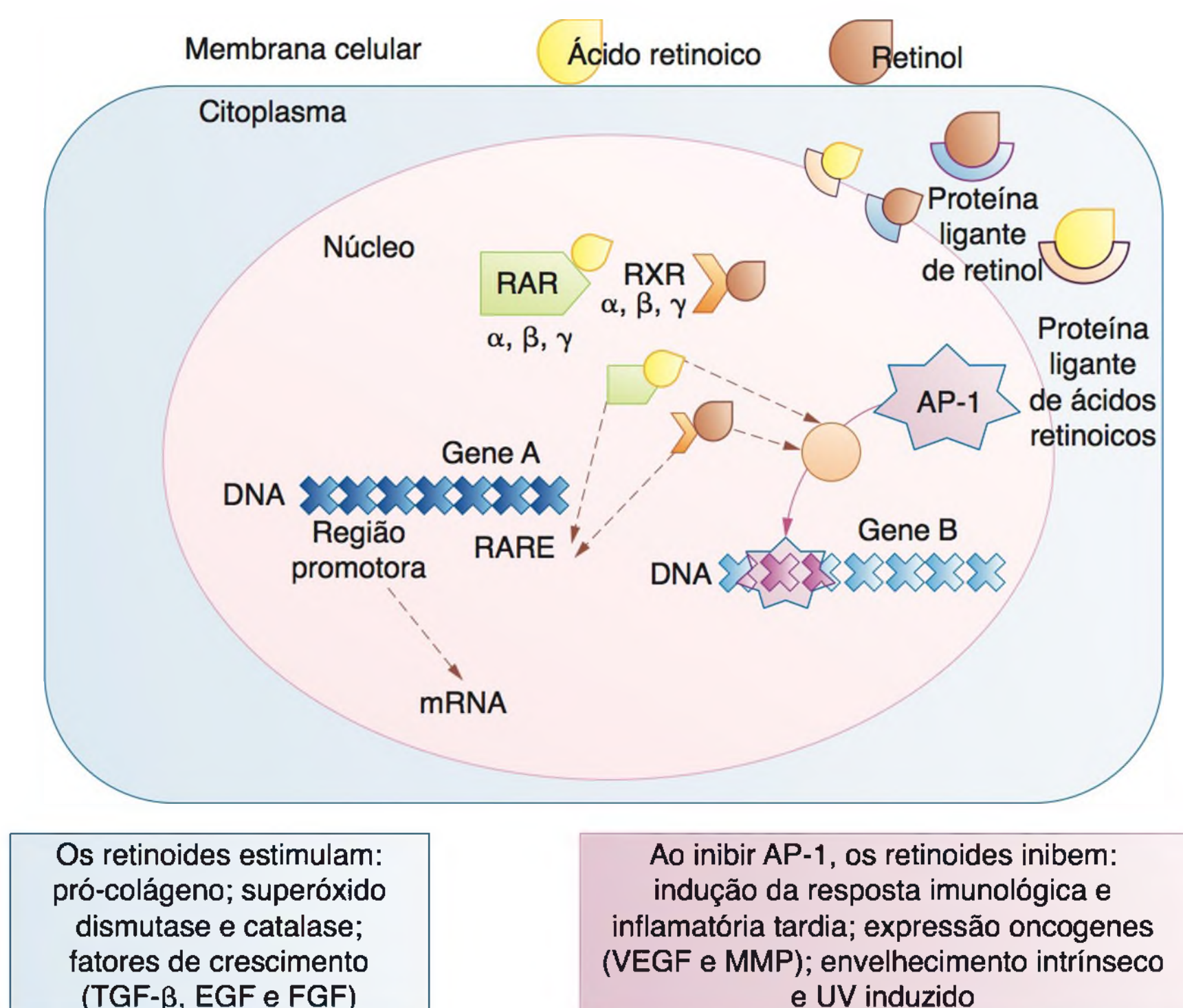


Figura 29.2 Farmacodinâmica dos retinoides na pele.

► O uso tópico dos retinoides

Para aplicação tópica sobre a pele, alguns retinoides apresentam maior destaque. São eles: retinol (vitamina A), palmitato de retinol (ou palmitato de retinila), betacaroteno (pró-vitamina A), tretinoína (9-*cis* ácido retinoico), isotretinoína (13-*cis*), tazaroteno e adapaleno.

Neste contexto, considera-se duas grandes famílias de retinoides em dermatologia, sendo esta classificação fundamental para a compreensão dos processos metabólicos de cada um dos compostos. O esquema da Figura 29.3 ilustra as duas principais classes de retinoides: ácidos e não ácidos.

Outro aspecto importante refere-se à ação destes compostos em receptores nucleares específicos para retinoides. As formas ácidas atuam, preferencialmente, em receptores

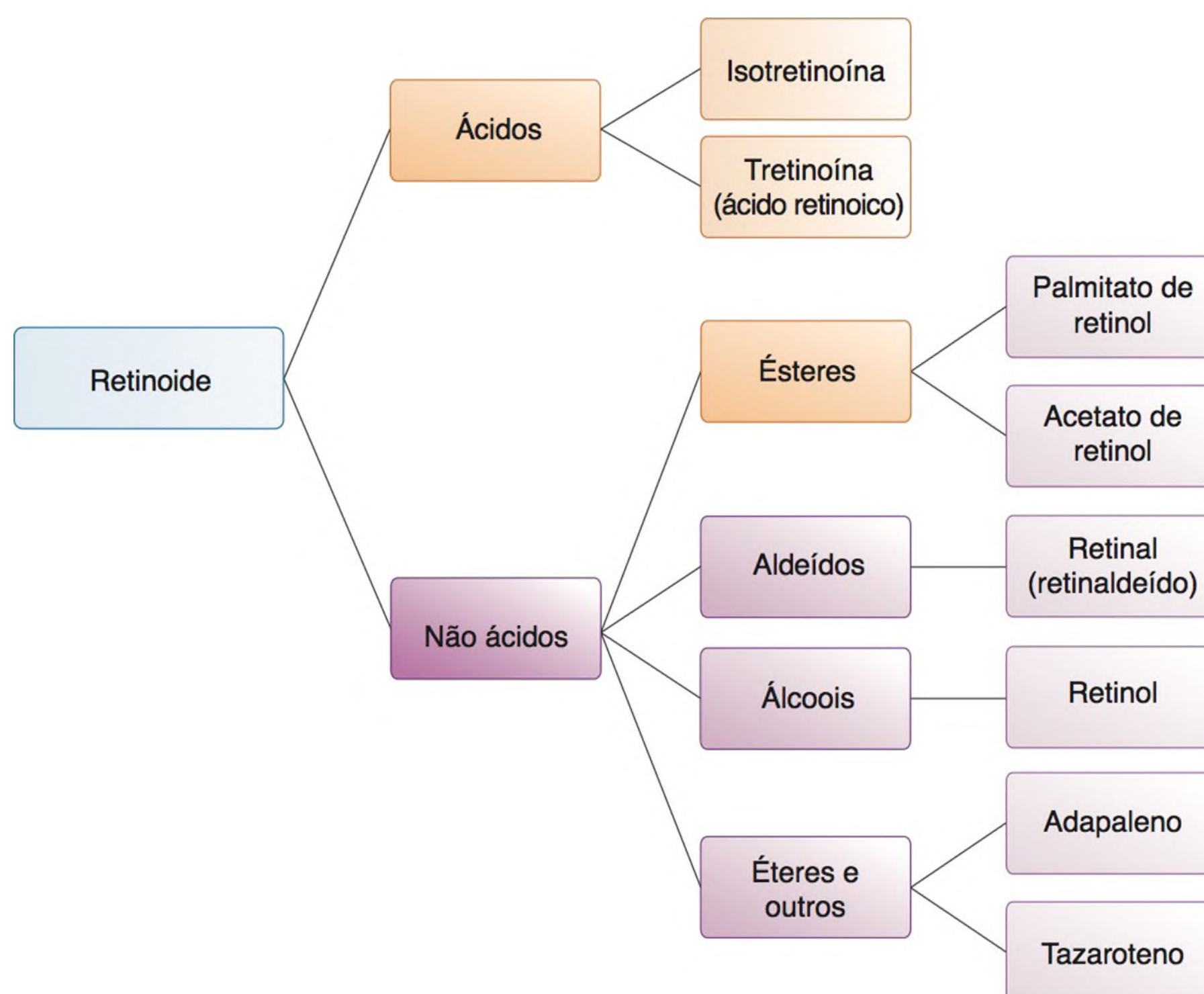


Figura 29.3 Classificação dos retinoides, de acordo com as características físico-químicas (retinoides ácidos e não ácidos).

do tipo RAR, enquanto os RXR são mais ativados pelas formas não ácidas. Os efeitos biológicos são muito similares, independentemente do tipo de receptor, sendo apenas mais pronunciados pela resposta à ligação com receptores do tipo RAR. No entanto, mesmo as formas não ácidas, conforme será demonstrado a seguir, ao final do processo de biotransformação, transformam-se em ácido retinoico e, conseqüentemente, também ativam os RAR.

■ Aplicações dos retinoides

Os RET estão entre os agentes mais prescritos e recomendados na terapia dermatológica convencional. Décadas de pesquisa têm levado à versatilidade no uso destes produtos. Estudos demonstrando benefícios terapêuticos como regeneração celular, esfoliação e síntese de colágeno sugerem um importante papel dos RET tópicos na prevenção e no tratamento de diversas imperfeições cutâneas.

Os efeitos biológicos dos RET incluem melhora de rugas finas e da acne vulgar (comedolítica, sebolítica e normalizadora da maturação do epitélio folicular), diminuição da aspereza, melhora da queratose actínica e redução da hiperpigmentação, dentre outras. Histologicamente, após o tratamento com RET, observa-se hiperplasia epidérmica, compactação do estrato córneo, redução da camada granular e da hipertrofia melanocítica, restauração da porosidade celular, aumento da angiogênese, formação de novo colágeno e normalização da elasticidade cutânea (Figura 29.4).

Atribui-se a melhora dos sinais clínicos do envelhecimento cutâneo à capacidade dos RET de corrigir as funções dérmicas, especialmente aumentando a produção de componentes da matriz extracelular (MEC) por fibroblastos. Já nas primeiras semanas de tratamento com RET, observa-se uma melhora da aparência geral da pele. Entretanto, o uso prolongado promove, na maioria das vezes, estímulo do crescimento dos queratinócitos, acarretando descamação e eritema.

A melhora da elasticidade da pele, associada à capacidade de reparação tecidual da terapia com retinoide tópico, torna-o, também, aplicável ao tratamento e à prevenção das estrias dérmicas. Outro importante aspecto relacionado com a ação dos RET na derme refere-se à sua capacidade *in vivo* de reduzir a ativação da AP-1 induzida pela exposição à radiação ultravioleta (RUV). Uma vez que o aumento da expressão de AP-1 ocorre em pele envelhecida e fotoenvelhecida e que a AP-1 é um mediador crucial no estímulo da atividade de metaloproteinases (MMP), é possível que os RET, por meio da sua atuação na regulação da ação desta proteína, restaurem o balanço entre a produção e degradação da MEC na pele. As especificidades de cada um destes agentes RET podem ser resumidas a seguir, complementados com os dados constantes da Tabela 29.1.

- Palmitato de retinol: do ponto de vista endógeno, é uma forma de armazenagem do retinol. Acredita-se que, no seu uso tópico, mesmo penetrando pouco na pele, consiga, por vias metabólicas, converter-se em retinol. Apresenta, então, um perfil cosmético mais brando, porém pouco irritativo
- Retinol: é a vitamina A na sua forma livre, não esterificada, extremamente oxidável à luz e calor. No intuito de se reverter tal característica, tais produtos tópicos têm formato de cápsula, em monocamada de fosfolipídios, mantendo o sal em seu interior, protegendo-o do contato com o meio externo. Esta alternativa farmacêutica aumenta, também, sua penetração. Encontra-se o resumo dos benefícios de seu uso a longo prazo encontrado na Tabela 29.2
- Retinaldeído: é um precursor intermediário na síntese da tretinoína. Apresenta eficácia inferior ao da tretinoína, embora seja menos irritativo que esta
- Tretinoína (ou vitamina A ácida, ou ácido retinoico ou ácido *all-trans* retinoico): tem como função o rejuvenescimento clínico da pele, graças à capacidade de acelerar o

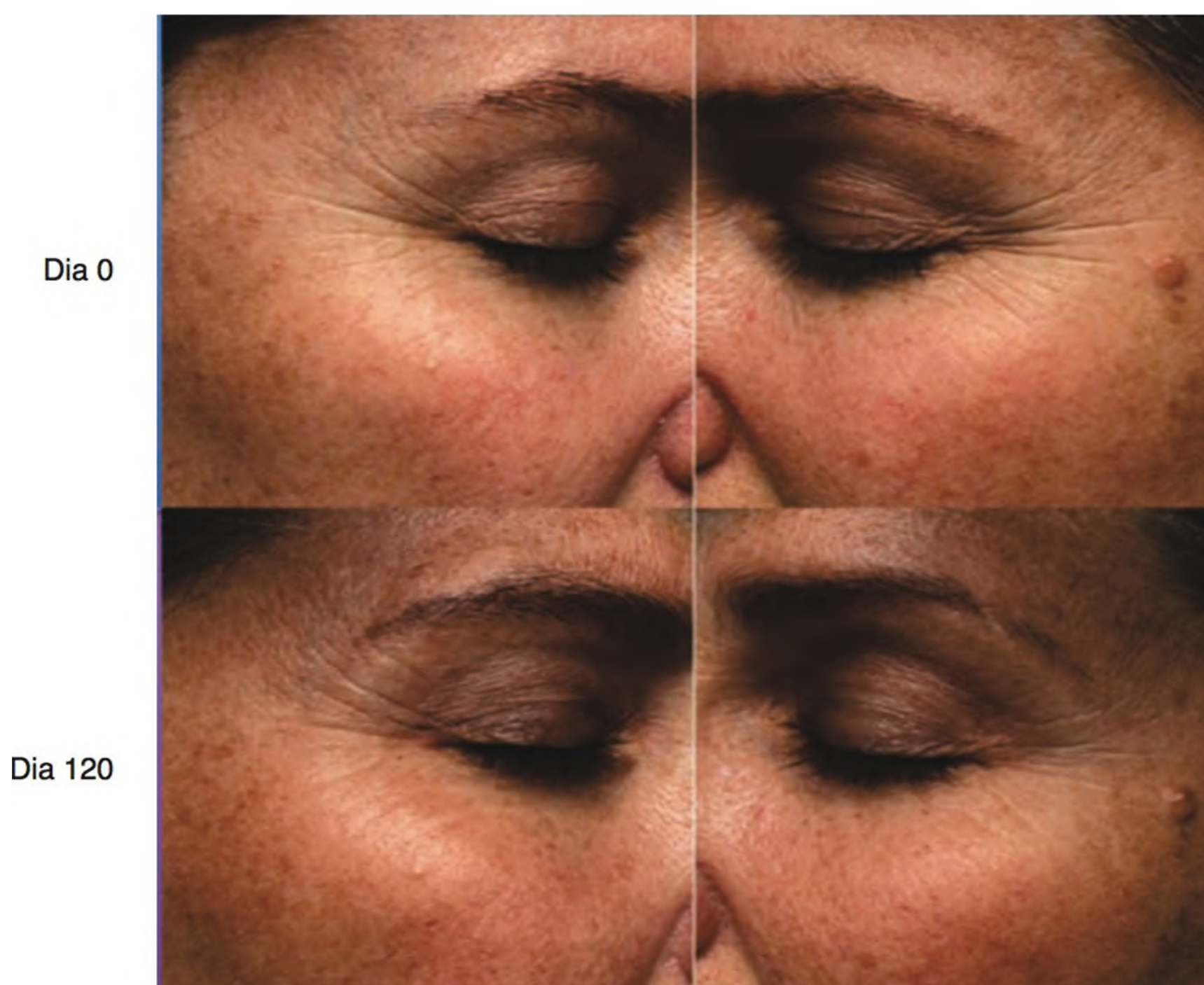


Figura 29.4 Foto de voluntária que usou produto à base de retinol 0,04%, 1 vez/dia, por 120 dias. Nota-se grande abrandamento da profundidade e da extensão de rugas periorbitárias. (Cortesia: Johnson & Johnson, Skillman/NJ, EUA.)

Tabela 29.1 Resumo das características dos principais RET comerciais de uso tópico.

Retinoide	Concentração usual	Indicação de uso
Palmitato de retinol	0,5 a 5%: loções e cremes	Indicações cosméticas
Retinol	0,01 a 0,4%: creme	Indicações cosméticas
Retinaldeído	0,05%: cremes, géis e loções	Indicações cosméticas
Tretinoína	0,025%, 0,05%, 0,1% e 0,4%: creme 0,01%, 0,025% e 0,05%: gel 0,05%, 0,1% e 0,2%: solução 0,1%: loção 0,05%: óleo 0,05%: compressas	Acne leve a moderada Envelhecimento cronológico Fotoenvelhecimento
Isotretinoína	0,05%: gel	Acne leve a moderada Fotoenvelhecimento (?)
Adapaleno	0,1 e 0,3%: gel	Acne leve a moderada Fotoenvelhecimento (?)
Tazaroteno	0,05 e 0,1%: gel	Psoríase Acne leve a moderada Fotoenvelhecimento (?)

turnover celular e estimular à neocolagênese. Tem efeito na neovascularização dérmica. Clinicamente, após 3 meses de seu uso, percebe-se um estrato córneo adelgado, compacto, com epiderme de espessura dobrada e de padrão de crescimento mais regular, com desaparecimento de atipias nucleares e queratoses; no quarto mês, nota-se espessamento e regularização da zona de Grenz (rica em colágeno do tipo IV), projetando-se para a derme papilar, com regeneração dos capilares sanguíneos. Acredita-se que esta neocolagênese mantém-se intacta até 4 meses após a data do último uso da tretinoína. Quando utilizado por mais de 6 meses, pode reduzir rugas, queratoses actínicas e lesões actínicas pigmentares cutâneas; em 48 semanas, não se vê diferenças clínicas quali e quantitativas no uso corriqueiro de concentrações mais ou menos elevadas. É considerado o padrão ouro na abordagem tópica do fotoenvelhecimento,

Tabela 29.2 Benefícios histológicos e clínicos do uso cutâneo do retinol a longo prazo.

Histológicos
Diminuição da coesão dos corneócitos
Hiperplasia epidérmica
Aumento da produção de colágeno, elastina e fibronectina
Aumento de glicosaminoglicanos
Redução de tonofilamentos, desmossomos e melanossomas
Aumento do número de células de Langerhans
Angiogênese
Redução da atividade de collagenase e gelatinase
Normalização da queratinização do infundíbulo glandular
Clínicos
Melhoria de rugas e linhas de expressão
Diminuição da aspereza cutânea
Diminuição de queratoses actínicas
Clareamento de lentigos solares

embora ardor, eritema, xerose e descamação (presentes em 70 a 90% dos usuários) sejam os fatores limitantes para seu uso contínuo e ininterrupto

- Isotretinoína (9-*cis* ácido retinoico e 13-*cis* ácido retinoico): costuma ser indicada para a acne vulgar (reduz a atividade das glândulas sebáceas e diminui a propagação de *Propionibacterium acnes*). No entanto, estudos de seu uso no fotoenvelhecimento a tornam uma alternativa mais tolerável que a tretinoína na abordagem do fotoenvelhecimento, pois, também, mostra-se uma substância neocolagênica e inibidora da ação de metaloproteinases
- Adapaleno: derivado do ácido naftoico, considerado um RET sintético, com atividades anti-inflamatória (inibe a expressão de *toll-like receptors*), comedolítica e antiproliferativa, razão pela qual é indicado na abordagem da acne leve a moderada. Tem efeito morfogênico epidérmico semelhante ao da tretinoína, embora sua capacidade *in vitro* no controle da diferenciação do crescimento do queratinócito seja maior que da tretinoína. Embora sem consenso, estudos apontam que pode ser indicado na abordagem tópica para fotoenvelhecimento
- Tazaroteno: com uso inicial para o tratamento tópico da psoríase em placas, o tazaroteno, mostrou-se eficaz na abordagem da acne vulgar e, recentemente, vem-se mostrando um grande aliado na abordagem do fotoenvelhecimento. Isto porque sua capacidade antiproliferativa, anti-inflamatória e normalizadora da diferenciação dos queratinócitos tem boa atuação no envelhecimento da pele, o que repercute na sua capacidade redutora da aspereza da pele, na pigmentação mosqueada e na aparência de rugas finas. Porém, tem um potencial irritativo bem superior, razão pela qual seu uso deve ser bem acompanhado pelo médico prescritor
- Outros: ésteres de retinol também são uma forma de armazenamento da vitamina A em células com alto teor lipídico, que, talvez, converta-se em retinol pela ação da retinil esterase e esterases inespecíficas abundantes na pele. O retinil propionato é um retinoide ativo, com poder irritativo pequeno, com benefícios clínico e histológicos comprovados, após esterificação enzimática, guardando, também, perfil de estabilização mais longo que os outros ésteres, acarretando meia-vida mais longa.

■ Metabolismo dos retinoides na pele

Na pele humana, além do retinol (ROL), betacaroteno, ésteres de retinol (RE), 3,4-didesidro-retinoide, retinaldeído (RAL), ácido transretinoico (RA) e alguns de seus metabólitos têm sido identificados *in vitro* e *in vivo*. Quando aplicado topicamente, o betacaroteno é incorporado diretamente no citoplasma dos queratinócitos. Ali, transforma-se em retinol, o qual sofre esterificação, transformando-se em retinol palmitato. Além disso, o retinol, também, é metabolizado em retinaldeído por ação da enzima álcool desidrogenase. Cabe ressaltar que essas duas etapas citadas até aqui são reversíveis, ou seja, esta metabolização ocorre de acordo com o gradiente de concentração de cada um dos subprodutos na pele. A partir da forma aldeídica (retinaldeído), sofre ação da enzima aldeído desidrogenase, dando subsequência ao surgimento das estruturas ácidas dos retinoides (ácidos retinoicos), que, finalmente, ocasionam o efeito biológico esperado (Figura 29.5).

Quando aplicado topicamente, por sua vez, a tretinoína (*all-trans* ácido retinoico) é isomerizada parcialmente para 9-*cis*-ácido retinoico e 13-*cis*-ácido retinoico (isotretinoína) e

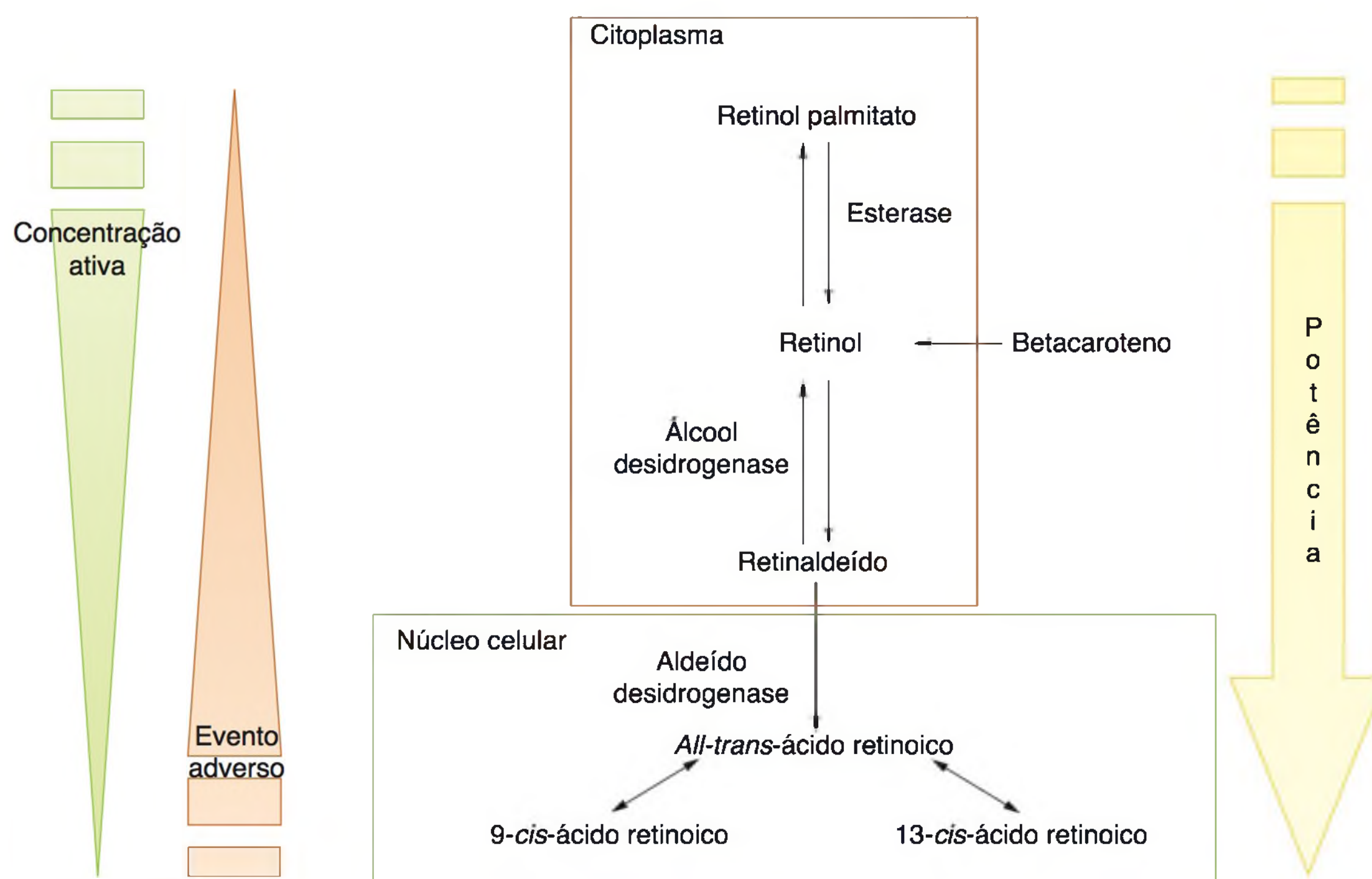


Figura 29.5 Metabolismo e biotransformação dos retinoides na pele. Adaptado com autorização de Costa *et al.* Cosméticos e Cosmecêuticos. In: Costa A, Alves G, Azulay L. *Dermatologia e gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009, p. 437-46.

outros metabólitos na pele. Em média, 80% da tretinoína aplicada permanece sobre a superfície da pele, ao passo que sua penetração por meio do estrato córneo e do folículo piloso é veículo-dependente. Após a difusão inicial no estrato córneo, que ocorre em poucos minutos, futuras difusões na epiderme e derme acontecem mais lentamente. Quando essas diferentes substâncias são usadas topicamente, a concentração ativa das mesmas deve ser gradualmente maior ao se afastar da via final de produção dos retinoides (9-*cis*- e 13-*cis*-ácido retinoico); por outro lado, a incidência de reações adversas é inversamente proporcional a esta lógica (Figura 29.5).

De acordo com Roos *et al.* (1998), a aplicação tópica de tretinoína e isotretinoína penetra pouco na pele. Formulações em géis-base tendem a dispersá-las e, assim, grandes quantidades continuam na superfície da pele; contudo, formulações em creme tendem a aumentar de maneira discreta esta permeação (abaixo de 5% de aumento após 30 min da aplicação).

A estocagem do retinol na pele ocorre no citoplasma, a partir de sua esterificação a ésteres de retinol (palmitato de retinila). As células da pele contêm transferases, em especial LRAT (lecitina: retinol-aciltransferase) e ARAT (acil CoA: aciltransferase), as quais catalisam a síntese de ésteres de retinol. A hidrólise cutânea de ésteres de retinol para retinol, por sua vez, é regulada por ação de uma hidrolase específica para ésteres de retinol (ésteres de retinol-hidrolase).

A atividade de esterificação na pele humana demonstra ser quatro vezes maior em queratinócitos basais, se comparada aos superficiais. Isto sugere que os níveis de retinoides são superiores na camada basal da epiderme, sendo, assim, mais acessíveis aos capilares para se adentrar à derme. Isto implica mais ésteres de retinol estocados em queratinócitos da epiderme basal do que naqueles localizados nas porções superiores da derme.

Com isso, durante a diferenciação e a consequente migração para as camadas epidérmicas superiores, os ésteres de reti-

nol estocados garantem queratinócitos com uma fonte considerável de retinol e, por sua vez, de tretinoína, uma vez que queratinócitos maduros são hábeis em sintetizá-la a partir do retinol.

A biotransformação do retinol em tretinoína na pele ocorre por ação de duas enzimas localizadas intracelularmente: ROLDH (retinol-desidrogenase) e RALDH (retinaldeído-desidrogenase) (Figura 29.6). Conforme podemos observar, o retinol, proveniente da ação de esterasas sobre o palmitato de retinol aplicado topicamente, de acordo com o exposto na Figura 29.5, resulta também na formação de tretinoína e, consequentemente, na ativação de RAR (receptores para as formas ácidas).

Além deste importante papel biológico de reserva exercido pelos ésteres de retinol, uma grande vantagem em relação à segurança e à biodisponibilidade a longo prazo é a alta estabilidade destas moléculas. Esta é uma característica relevante, quando levamos em consideração a aplicação exógena destes ésteres, em especial o retinol palmitato. Estudos mostram que a vitamina A (retinol) e as formas ácidas são bastante suscetíveis à oxidação. O retinol palmitato, por sua vez, é termicamente mais estável que o retinol e, portanto, um retinoide frequentemente usado em produtos cosméticos.

Segurança sistêmica no uso tópico dos retinoides

Muitas especulações existem em torno da absorção sistêmica do uso tópico crônico dos RET. O que se sabe, pois, é que, nas concentrações habituais, os retinoides são seguros para uso terapêutico e/ou cosmético.

Embora não empregado em produtos cosmecêuticos, já que sua utilização está determinada, exclusivamente, para medicamentos retinoides de caráter tópico, o uso da tretinoína (0,05%), a curto ou longo prazo, não justifica tais preocupações. Sabe-se que a absorção percutânea de tal dose de tretinoína, em dose única, equivale a 2% da total aplicada. Caso seja mantido esse valor ao longo de 1 ano, a dose total média absorvida

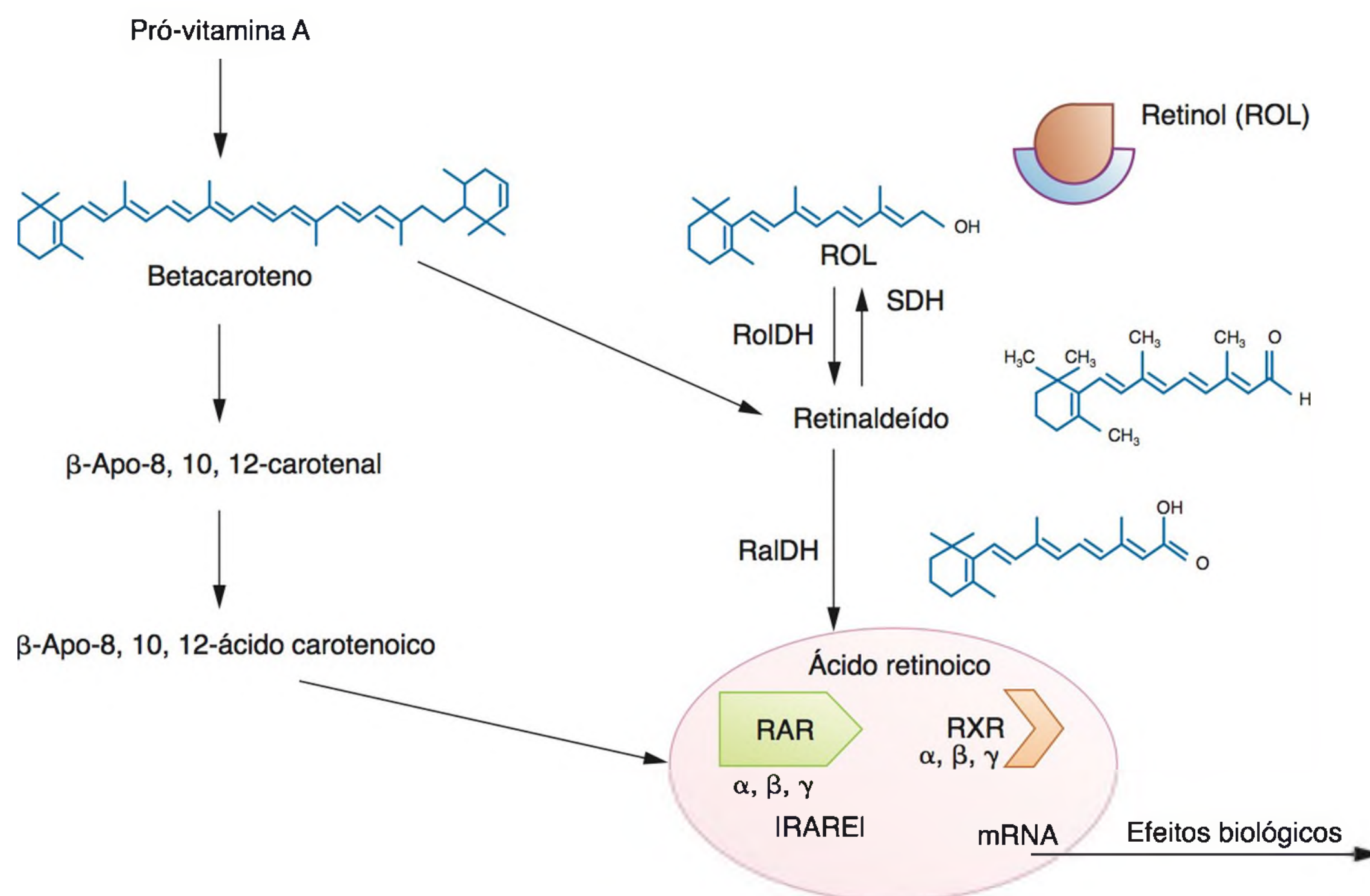


Figura 29.6 Biotransformação (metabolismo) do retinol na pele em nível celular.

equivale a 1,1% do produto usado. Ao longo de 28 dias de uso contínuo, essa absorção é incapaz de alterar a concentração plasmática dos RET; em período maior de uso, embora haja alteração das curvas plasmáticas dos RET, estas são 4 a 6 vezes menores que a dose teratogênica necessária com o uso oral desta categoria de produtos.

O que pode-se falar, então, do uso crônico do retinol? Mesmo quando comparados na mesma dose, o retinol tem uma eficácia terapêutica dez vezes menor que o da tretinoína. No entanto, do ponto de vista clínico, percebe-se que o uso cosmético do retinol, sem dúvida alguma, o RET mais empregado nos cosmecêuticos ao redor do mundo, acarreta um padrão de eritema inferior ao da tretinoína. Sua utilização ocasiona, porém, com o passar do tempo, afinamento epidérmico, expressão de receptores gênicos e síntese proteica semelhante aos produzidos pelo uso da tretinoína. Contudo, tais benefícios são obtidos, sem se elevar os níveis plasmáticos dos RET.

► Bibliografia

- Abajo C *et al.* *In vitro* study of the antioxidant and immunomodulatory activity of aqueous infusion of *Bidens pilosa*. *J Ethnopharmacol.* 2004; 93(2-3): 319-23.
- Alarcon-Aguilar FJ *et al.* Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother Res.* 2002; 16(4):383-86.
- Alvarez A *et al.* Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. *J Ethnopharmacol.* 1999; 67(3):333-40.
- Alvarez L *et al.* Bioactive polyacetylenes from *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 1996; 62(4): 355-57.
- Andrade-Neto VF *et al.* Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytother Res.* 2004; 18(8):634-9.
- Arnason T *et al.* Photosensitization of *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae* by phenylheptatriyne from *Bidens pilosa*. *Can J Microbiol.* 1980; 26(6):698-705.
- Atta AH *et al.* Evaluation of some medicinal plant extracts for antidiarrhoeal activity. *Phytother Res* 2005; 19(6): 481-5.
- Avalos AA *et al.* Influence of extracts from leaves and stem of *Bidens pilosa* on experimental ulcerogenesis in rats. *Rev Cubana Farm.* 1984; 18(2):143-50.
- Azulay DR. *Atualização em retinoides*. www.dermato-santacasa.com.br/prodcao/azulay_retinoides.pdf, acesso em 20/11/07.
- Baer R. Untersuchungen über die wirkung von vitamin-A-Säure. *Dermatologica.* 1962; 124:192-5.
- Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* 2007; 211(2):241-251.
- Becherel PA, Mossalayi MD, Le Goff L, Frances C, Chosidow O, Debre P, Arock M. Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes NO-synthase activation. *Lancet.* 1994; 344:1570-1571.
- Blomhoff R. *Vitamin A in Health and Disease*. Marcel Dekker, New York, 1994.
- Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases: what's new. *JEADV.* 17:663-669, 2003.
- Catchpole OJ, Grey JB. Extraction of seed oils using supercritical CO₂ and subcritical propane, in: *Proceedings of the 2nd International Meeting on High Pressure Chemical Engineering*, Hamburg, Germany, 2001.
- Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J.* 10:940-954, 1996.
- Chang CL *et al.* The distinct effects of a butanol fraction of *Bidens pilosa* plant extract on the development of Th1-mediated diabetes and Th2-mediated air way inflammation in mice. *J Biomed Sci.* 2005; 12(1):79-89.
- Chang SL *et al.* Polyacetylenic compounds and butanol fraction from *Bidens pilosa* can modulate the differentiation of helper T cells and prevent autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Planta Med.* 70(11):1045-51, 2004.
- Chiang YM *et al.* Ethyl caffeate suppresses NF-kappaB activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE2 *in vitro* or in mouse skin. *Br J Pharmacol.* 2005; 146(3):352-63.
- Chiang YM *et al.* Metabolite profiling and chemopreventive bioactivity of plant extracts from *Bidens pilosa*. *J Ethnopharmacol.* 2004; 95(2-3):409-19.
- Chih HW *et al.* Anti-inflammatory activity of Taiwan folk medicine 'ham-hong-chho' in rats. *Am J Chin Med.* 1995; 23(3-4):273-78.
- Clewell III HJ, Andersen ME, Wills RJ, Latriano L. A physiologically based pharmacokinetic model for retinoic acid and its metabolites. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:S77-S85.
- Corsini E, Galli CL. Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicol.* 2000; 142: 203-211.
- Costa A, Fagundes DS, Oliveira LB, Flórez-White M, Biasi TB. Cosméticos e Cosmecêuticos. In: Costa A, Alves G, Azulay L. *Dermatologia e Gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 437-46.

- Crank G, Pardijanto M. Photo-oxidations and photosensitized oxidations of vitamin A and its palmitate ester. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 1995; 85:93-100.
- Dahse R *et al.* Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clinical Chemistry.* 1997; 43(5):708-14.
- Dimo T *et al.* Effects of the aqueous and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* leaf on fructose-hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2001; 76(3):215-21.
- Dimo T *et al.* Hypotensive effects of a methanol extract from *Bidens pilosa* Linn. on hypertensive rats. *C R Acad Sci Paris.* 1999; 322(4):323-29.
- Dimo T *et al.* Leaf methanol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *J Ethnopharmacol.* 2002; 83(3):183-91.
- Draelos ZD, Dover JS, Alam M. *Cosmecêuticos*, 2ª edição, Editora Elsevier, 2009.
- Drummond JC. Nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). *Biochem J.* 1920; 14:660-661.
- Duke JA *et al.* The Green Pharmacy: New Discoveries in Herbal Remedies for Common Diseases and Conditions from the World's Foremost Authority on Healing Herbs (Hardcover), 1ª ed, St Martins Press, 1999.
- Fisher GJ, Esmann J, Griffith CEM, Talwar HS, Duell EA, Hammerberg C, Elder JT, Karabin GD, Nickoloff BJ, Cooper KD, Voorhees JJ. Cellular, immunologic, and biochemical characterization of topical retinoic acid-treated human skin. *J Invest Dermatol.* 1991; 96:699-707.
- Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J.* 1996; 10:1002-1013.
- Garcia R *et al.* Cosméticos, Perfumaria e Higiene Pessoal: Relatório Setorial Preliminar. Diretoria da Pesquisa Privada. FINEP, Unesp, Unicamp. São Paulo, 2003.
- Giguere V. Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins: Complex interplay in retinoid signaling. *Endocr Rev.* 1994; 52:32-44.
- Goldsmith LA. Skin effects of air pollution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 114:217-9.
- Harris DWS, Buckley CC, Ostlere LS, Rustin MHA. Topical retinoic acid in the treatment of fine acne scarring. *Br J Dermatol.* 1991; 125:81-82.
- Hawthorne SB *et al.* Comparisons of Soxhlet extraction, pressurized liquid extraction, supercritical fluid extraction and subcritical water extraction for environment solids: recovery, selectivity and effects on sample matrix. *J. Chromat.* 2000; 892:421-433.
- Hung SKC. Topical retinoids in dermatology. *Medical Progress.* 5: 15-20, 1999.
- Idson B. Vitamins in cosmetics, an update I Overview and Vitamin A. *Drug Cosmet. Ind.* 1990; 146:26-91.
- Jager AK *et al.* Screening of Zulu medicinal plants for prostaglandin-synthesis inhibitors. *J Ethnopharmacol.* 1996; 52(2):95-100.
- Kafi R, Kwak HSR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, King AL, Neal JD, Varani J, Fisher GJ, Voorhees JJ, Kang S. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol* 2007; 143:606-12.
- Kang S. Mechanism of action of retinol. *Cosmetic Dermatology.* 2005; 18(S1):6-8.
- Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, Tavakkol A, Yi JY, Griffith CEM, Elder JT and Voorhees JJ. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding protein characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol.* 1995; 105:549-556.
- Kede MPV, Andrade L. Abordagem terapêutica tópica. In: Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia Estética.* São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 88-90.
- Kohen R. Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress – New approaches for their evaluation. *Biomed & Pharmacother.* 1999; 53:181-92.
- Kurlandsky SB, Duell EA, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Autoregulation of retinoic acid biosynthesis through regulation of retinol esterification in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996; 271:15346-15352.
- Lans C. Comparison of plants used for skin and stomach problems in Trinidad and Tobago with Asian ethnomedicine. *J Ethnobiol Ethnomedicine.* 2007; 3(1):3.
- Lautriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effects on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses and long-term use. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:S37-S46.
- Lemotte PK *et al.* Phytanic acid is a retinol X receptor ligand. *Eur J Biochem.* 1996; 236:328-333.
- Lowe N, Marks R. Retinoids, a clinician's guide. Martin Dunitz, 1995.
- Mangelsdorf DJ, Umesono K and Evans RM. The retinoid receptors, in *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine* (Sporn MB, Roberts AB and Goodman DS eds) 2 ed, pp 319-350, Raven Press, New York, 1994.
- Mohamed RS. Extração e fracionamento de produtos de ocorrência natural com fluidos supercríticos. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 17: n. 4 Campinas Dic. 1997.
- Moore S *et al.* Docosaheptaenoic acid synthesis in human skin fibroblasts involves peroxisomal retroconversion of tetracosahexaenoic acid. *J Lipid Res.* 2005; 36:2433-2443.
- Nguelefack T B *et al.* Relaxant effects of the neutral extract of the leaves of *Bidens pilosa* Linn on isolated rat vascular smooth muscle. *Phytother Res.* 2005; 19(3):207-10.
- Oblong JE, Bissett DL. Retinoides. In: Draelos ZD. *Cosmecêuticos.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 37-45.
- Oliveira FQ *et al.* New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 2004; 93(1):39-42.
- Palmer MV, Ting SST. Applications for supercritical fluid technology in food processing. *Food Chemistry.* 1995; 52:345-352.
- Pereira RL *et al.* Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens pilosa* L. *Immunopharmacology.* 1999; 43(1):31-7.
- Raventós M *et al.* Application and possibilities of supercritical CO₂ extraction in food processing Industry: an overview. *Food Sci Tech Int.* 2002; 8:269-284.
- Rittié L *et al.* Antiaging effects of retinoids and mechanisms of actions. In: *Retinoids and Carotenoids in Dermatology* (Vahlquist A, Duvic M, eds.). Informa Healthcare, New York, 2007. p. 77-101.
- Rittié L *et al.* Antiaging effects of retinoids and mechanisms of actions. In: *Retinoids and Carotenoids in Dermatology* (Vahlquist A, Duvic M, eds.). Informa Healthcare, New York, p. 77-101, 2007.
- Rojas JJ *et al.* Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: A possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. *BMC Complement Altern Med.* 2006; 6:2.
- Roos TC, Jugert FK, Merk HF, Bickers DR. Retinoid metabolism in the skin. *Pharmacol Rev.* 1998; 50:315-333.
- Runne U, Orfanos CE, Gartmann H. Perorale applikation zweier derivate der vitamin A-Säure zur internen psoriasis-therapie (13-cis-beta vitamin A-Säure und vitamin A-säure-a-thylamid). *Arch Dermatol Res.* 1973; 247:171-180.
- Scharffetter-Kochanek K *et al.* Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol.* 2000; 35(3):307-316.
- Shay JW, Wright WE. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase. *Carcinogenesis.* 2005; 26(5):867-874.
- Siegenthaler G, Gumowski-Sunec D, Saurat JH. Metabolism of natural retinoids in psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol.* 1990; 95:47s-48s.
- Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J Cosm Dermatol.* 2005; 4:237-244.
- Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine.* 2th edition, Raven Press, New York, 1994.
- Stashenko EE *et al.* Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown grown in Colombia, and evaluation of its *in vitro* antioxidant activity. *J. Chromat.* 2004; 1025:93-103.
- Stefanaki C, Stratigos A, Katsambas A. Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosm Dermatol.* 2005; 4:130-134.
- Stuettgen D. Zur lokalbehandlung von keratosen mit vitamin A-Säure. *Dermatologica.* 1962; 124:65-80.
- Sundararajan P *et al.* "Studies of anticancer and antipyretic activity of *Bidens pilosa* whole plant." *Afr Health Sci.* 2006; 6(1):27-30.
- Tan PV *et al.* Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73(3):415-21.
- Ubillas RP. Antihyperglycemic acetylenic glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 2000; 66(1):82-3.
- Wat CK *et al.* Ultraviolet-mediated cytotoxic activity of phenylheptatriene from *Bidens pilosa* L. *J Nat Prod.* 1979; 42(1):103-11.
- Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat soluble vitamin A. *J Exp Med.* 1925; 43:753.
- Yang HL *et al.* Protection from oxidative damage using *Bidens pilosa* extracts in normal human erythrocytes. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44(9):1513-21.
- Yoshida N *et al.* *Bidens pilosa* suppresses interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of mitogen activated protein kinases phosphorylation in normal human dermal fibroblasts. *J. Dermatol.* 2006; 33(10):676-83.
- Zuzi FC *et al.* Selective retinoids and rexinoids in cancer therapy and chemoprevention. *Drug Disc Today.* 2002; 7(23):1165-1174.

30

Antioxidantes

Érica de Oliveira Monteiro

Leslie Baumann

- Introdução, 316
- Prevenção do envelhecimento com antioxidantes, 317
- Conclusão, 321
- Bibliografia, 321

Introdução

Os radicais livres são muito importantes nos dois tipos de envelhecimento: intrínseco e extrínseco. Durante esse processo, formam-se naturalmente pelo próprio metabolismo normal humano, considerando que, no envelhecimento extrínseco, produzem-se por fatores exógenos, como exposição à radiação ultravioleta (RUV), tabagismo, consumo de álcool e poluição, dentre outros.

Estima-se que, pelo menos, 50% dos danos à pele são atribuíveis à formação de radicais livres provocados pela RUV. Harman *et al.* foram os primeiros pesquisadores a propor a “teoria dos radicais livres no envelhecimento” em 1956, hoje das mais aceitas.

Os radicais livres são moléculas de oxigênio bastante reativas com um número não pareado de elétrons que podem danificar várias estruturas celulares, como DNA, proteínas e membranas. Além dos radicais livres, podem ocorrer fenômenos inflamatórios que também parecem contribuir para o envelhecimento da pele e a gênese de vários processos nosológicos (Figura 30.1).

O corpo tem mecanismos de defesa endógenos, como mecanismos enzimáticos, não enzimáticos e ligadores de metais de atividade antioxidante. Dentre os mecanismos enzimáticos, destacamos os sistemas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutaciona peroxidase; dentre os não enzimáticos, temos os da vitamina E, vitamina C, glutaciona e ubiquinona, que protegem e neutralizam os radicais livres (Tabela 30.1). Alguns destes mecanismos de defesa antioxidantes são inibidos pela RUV. Além disso, como parte do processo natural, ocorre diminuição dos mecanismos de defesa endógena, enquanto há aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, resultando no envelhecimento acelerado da pele (Figura 30.2).

Tabela 30.1 A pele tem mecanismos de antioxição enzimáticos e não enzimáticos.

Antioxidantes não enzimáticos	Glutaciona
	Ubiquinona (coenzima-Q10)
	Ácido úrico
	Bilirrubina
	NADPH e NADH
	Flavonoides
	Vitamina C
	Vitamina E
	Betacaroteno
	Licopeno
Antioxidantes enzimáticos	Superóxido dismutase
	Catalase
	Glutaciona peroxidase
Proteínas ligadoras de metais	Ceruloplasmina
	Metalotioneína
	Albumina
	Transferrina
	Ferritina
	Mioglobina

Atualmente, comercializam-se muitos antioxidantes para prevenir o envelhecimento e os danos cutâneos causados pela RUV e pelo UV, e também para rugas e eritemas pós-inflamatórios (p. ex., após tratamento com *laser*). Porém, somente a vitamina C pode, de fato, tratar rugas, estimulando a formação de colágeno por um mecanismo diferente da antioxição. Em outros produtos, sua capacidade de melhorar rugas deve-se aos efeitos de hidratação ou da ação associada a outros

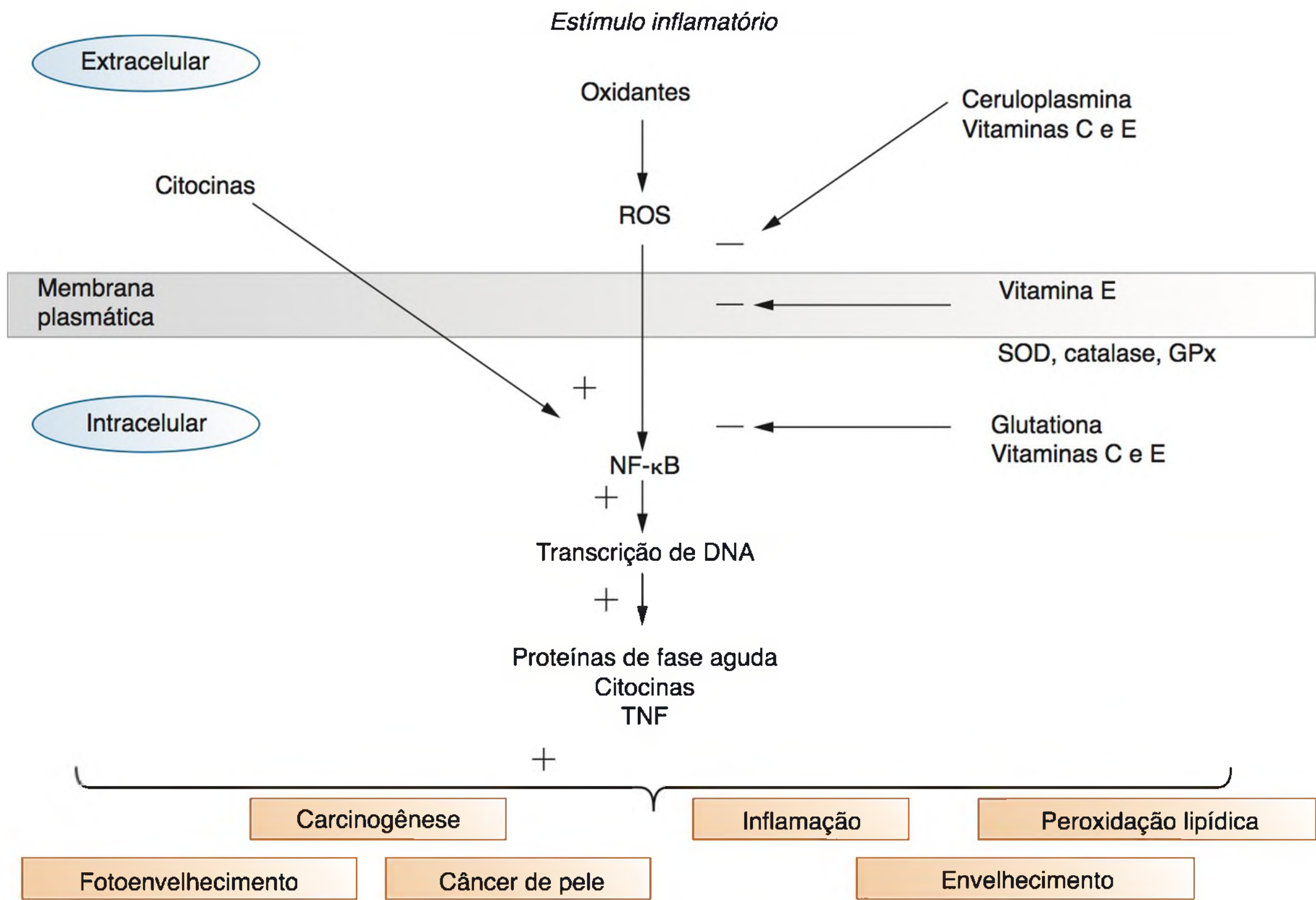


Figura 30.1 Representação esquemática da ação dos radicais livres e de alguns antioxidantes na pele humana. ROS (reactive oxygen species): espécies reativas de oxigênio; SOD: superóxido dismutase; GPx: glutaciona peroxidase.

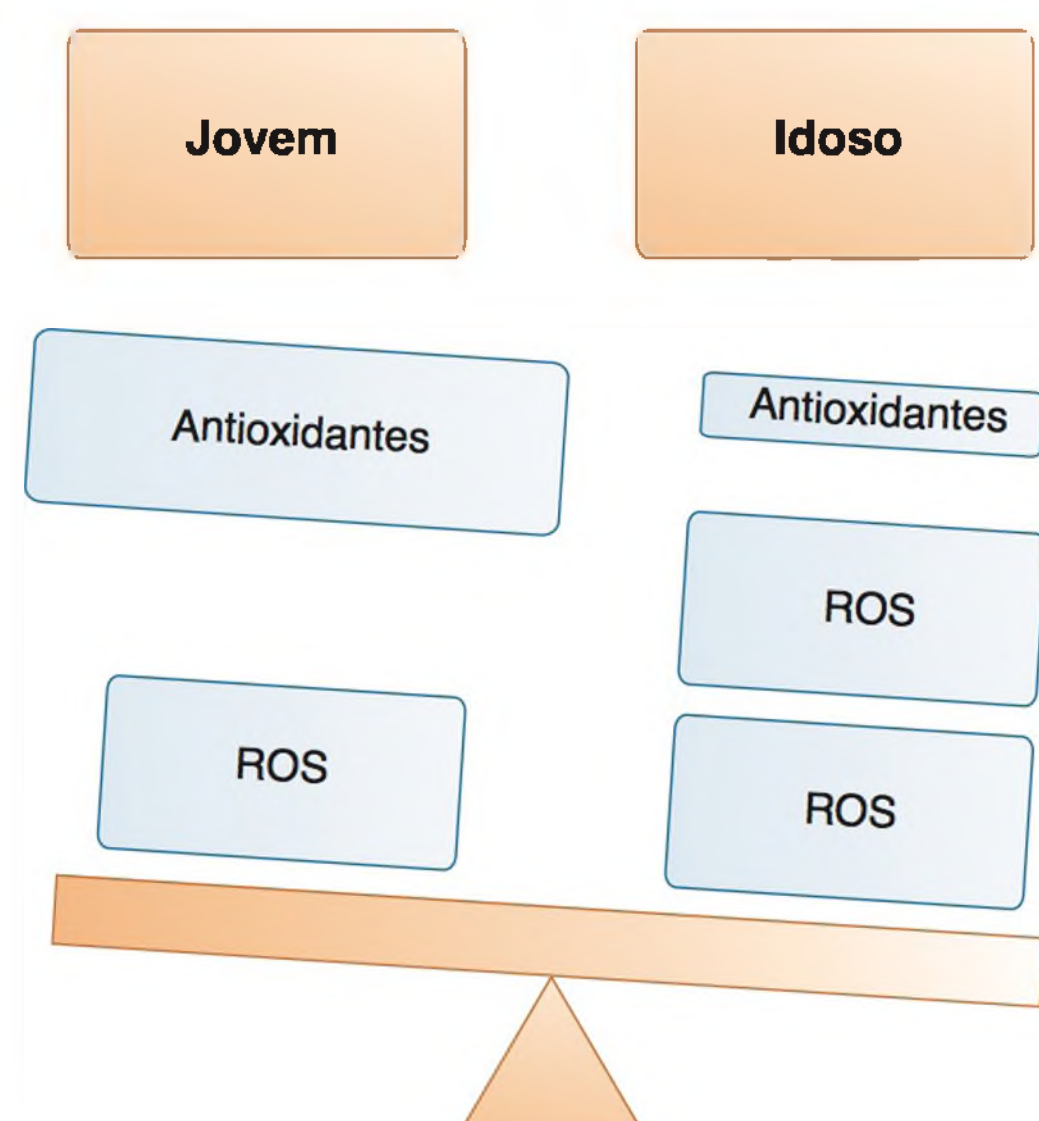


Figura 30.2 Representação da ação máxima de oxidantes na pele idosa, em comparação com a pele jovem. Há diminuição dos mecanismos de antioxidação natural no idoso, se os relacionarmos com a pele normal. Levando-se em conta essa teoria, torna-se intuitivo pensar que a aplicação tópica de antioxidantes pode neutralizar alguns dos radicais livres produzidos nesse processo, diminuindo ou prevenindo os sinais do envelhecimento cutâneo. ROS (*reactive oxygen species*): espécies reativas de oxigênio.

componentes da formulação como o retinol e a vitamina C. Isoladamente, tais substâncias atuam, por si, como antioxidantes na prevenção de rugas, mas não como agentes de tratamento das já existentes.

► Prevenção do envelhecimento com antioxidantes

Para a administração tópica de antioxidantes ser efetiva na prevenção do envelhecimento da pele, convém fazer algumas considerações quanto à formulação:

- A estabilidade do produto é crucial. Como antioxidantes são muito instáveis, tornam-se inativos antes de alcançar seu objetivo
- Eles devem ser bem absorvidos na pele, atravessando o tecido na forma ativa, permanecendo nele tempo suficiente para alcançar os efeitos desejados.

Muitos antioxidantes foram usados durante séculos em culturas antigas e modernas em inúmeras partes do mundo para várias doenças. A maioria deles também tem outras propriedades biológicas, agindo, por exemplo, como anticarcinogênicos e anti-inflamatórios.

Citaremos os principais antioxidantes comercializados atualmente nas formulações cosméticas. Do ponto de vista de sua solubilidade, são classificados conforme mostra a Tabela 30.2.

■ Lipossolúveis

Vitamina E

A vitamina E (tocoferol) é um antioxidante lipossolúvel presente na pele e em diversos alimentos, como legumes e carne. Funciona dentro de membranas biológicas para travar a peroxidação lipídica da formação de radicais livres (Figura 30.3).

Tabela 30.2 Classificação dos antioxidantes de acordo com a solubilidade.

Lipossolúveis	Vitamina E
	Ubiquinona (coenzima-Q10)
	Idebenona
	Licopeno
	Curcumina
Hidrossolúveis	Vitamina C
	Glutathione
	Chá verde
	Silimarina
	<i>Coffea arabica</i> e <i>Coffeeberry</i> ®
	<i>Polipodium leucotomas</i>
	Resveratrol
	Extrato de semente de uva
	Pomegranato
	Picnogenol
Outros antioxidantes	Niacinamida
	Selênio

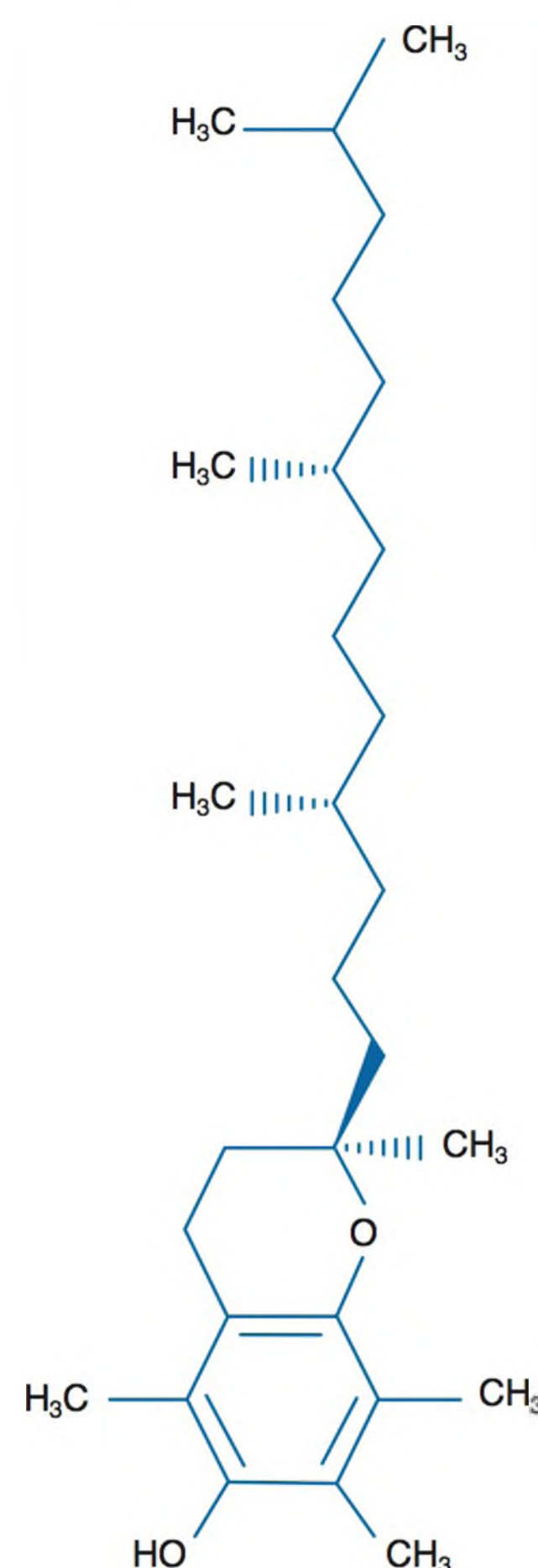


Figura 30.3 Estrutura química do alfatocoferol (vitamina E).

A vitamina E tem sido estudada por sua ação protetora, quando usada antes da exposição solar, a fim de reduzir os sinais do fotoenvelhecimento. Existem oito isoformas ativas que são agrupadas em dois grupos: tocoferóis e tocotrienóis. Dos quatro tocoferóis (alfa, beta, gama e delta), o alfatocoferol é o que tem maior atividade.

Em animais, demonstrou-se que uma aplicação tópica de alfatocoferol propiciou efeitos fotoprotetores, reduzindo o número de células de queimadura de sol (*sunburn cells*) e o dano provocado pela radiação ultravioleta B (RUVB), e inibindo a fototocarcinogênese.

Em humanos, o tocoferol 5 a 8% em creme aplicado no rosto melhorou os sinais do fotoenvelhecimento, se comparado com o placebo. Além disso, a aplicação de vitamina E (5%) na pele humana diminuiu a ação da metaloproteinase, mesmo na pele submetida à radiação ultravioleta por 24 h.

Estudos mais recentes sugerem que a aplicação combinada de vários antioxidantes aumente sua potência, se comparada com o uso de apenas um antioxidante isolado, proporcionando fotoproteção superior, conforme foi demonstrado para a associação das vitaminas E e C. O uso tópico da vitamina E foi associado a alguns efeitos colaterais cutâneos, inclusive dermatite de contato.

O tocoferol é uma vitamina lipossolúvel da família da vitamina E. Ele previne o dano celular ao inibir a peroxidação lipídica, a formação de radicais livres e as doenças cardiovasculares. Pode aliviar situações de estresse oxidativo, particularmente as ocasionadas pelo oxigênio. É antioxidante e atua por meio do bloqueio das moléculas instáveis de oxigênio singlete (radicais livres). A vitamina E previne a oxidação espontânea dos elementos poli-insaturados e protege, em termos funcionais, estruturas celulares importantes dos tecidos, provavelmente pela inibição da peroxidação lipídica.

Coenzima Q10 (ubiquinona)

A coenzima Q10 (CoQ10), ou ubiquinona (Figura 30.4), é um antioxidante lipofílico encontrado em todas as células humanas, como componente da cadeia respiratória, e também em alimentos, como peixes e moluscos.

Até 95% dos requisitos de energia do corpo, parecem ser fornecidos pela CoQ10. Pesquisas apresentaram uma queda da taxa de CoQ10 na pele envelhecida, com relação a pele jovem. Por isso, acredita-se que a reposição dela seja útil nos tratamentos da pele envelhecida.

Estudos *in vitro* demonstraram que a CoQ10 suprimiu a expressão da collagenase que aparece após radiação ultravioleta A (RUVB). Na pele humana, existem poucos estudos sobre o efeito tópico da CoQ10. No entanto, esta coenzima é um antioxidante tópico popular presente em várias formulações de produtos cosméticos de venda livre. Até o momento, não foram descritos efeitos colaterais na aplicação tópica de CoQ10.

Idebenona

O sintético análogo da coenzima Q10 chama-se idebenona e provou ser mais potente que a CoQ10. Em humanos, um estudo com aplicação tópica na pele de uma formulação contendo idebenona apresentou efeitos positivos na melhora dos sinais do fotoenvelhecimento na pele (*i. e.*, redução da rugosidade e do ressecamento). Porém, os efeitos nas rugas, provavelmente, deve-se mais à hidratação ou à irritação da pele.

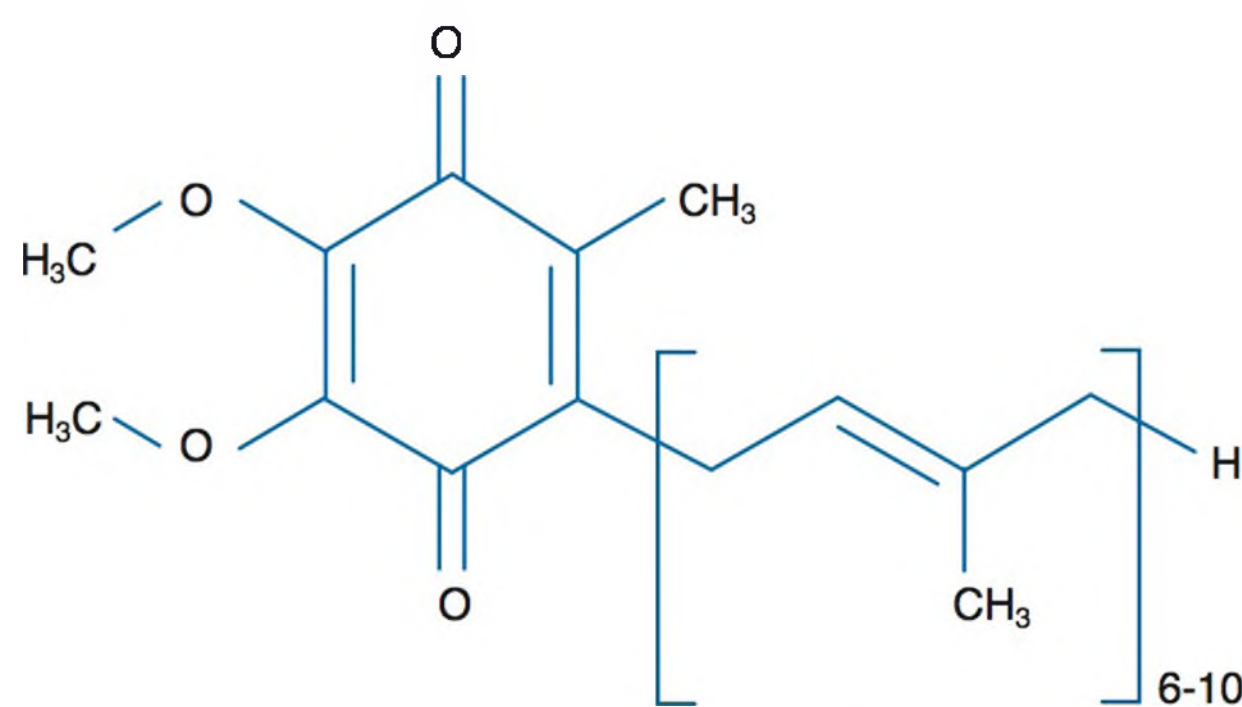


Figura 30.4 Estrutura química da coenzima Q10 (ubiquinona).

Existe um relato de dermatite de contato atribuída à idebenona 0,5% em uma formulação em creme.

Licopeno

O licopeno é um potente antioxidante carotenóide sem ação pró-vitamina A encontrado em frutas e legumes (p. ex., tomate, melancia), responsável por sua coloração avermelhada (Figura 30.5).

A presença de um grande número de duplas ligações entre as moléculas faz com que tenha grande capacidade de neutralizar o oxigênio singlete. Seu efeito quimiopreventivo contra os tumores fotoinduzidos tem sido demonstrado em modelos animais (rato). Apesar de poucos dados clínicos, o licopeno é incluído em vários produtos para cuidados com a pele, como hidratantes para rosto e corpo e protetores solares.

Curcumina

A curcumina é um pigmento amarelo encontrado na raiz de uma planta tropical tumérica, *Curcuma longa*, que pertence à família *Zingiberaceae*. Os tuméricos consistem em um componente solúvel em água, tumerina, e um componente lipossolúvel, a curcumina. Demonstrou-se que a curcumina tem diversas atividades biológicas, como ações anti-inflamatória, anticarcinogênica, antioxidante, antimicrobiana e cicatrizante.

■ Hidrossolúveis

Vitamina C

A vitamina C desempenha um papel essencial na síntese de colágeno e elastina, podendo anular os efeitos negativos da radiação UV na pele.

Também conhecida como ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel, encontrada em frutas cítricas e vegetais folhosos de cor verde-escura. O ácido ascórbico está envolvido em uma infinidade de reações diferentes pelo corpo, na maioria das vezes como um cofator fornecendo elétrons necessários para reduzir o oxigênio molecular. O ácido ascórbico é um componente necessário para reações, variando do folato, dihidrofolato e redução de tetra-hidrofolato, até a síntese da

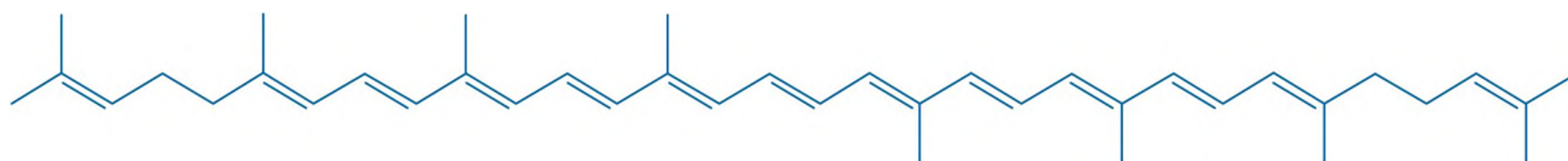


Figura 30.5 Estrutura química do licopeno.

norepinefrina e a manutenção da atividade funcional da vitamina E, do metabolismo de prostaglandina e prostaciclina, e do transporte de ácidos graxos de cadeia longa por meio das membranas.

Mais relevante para a fisiologia de pele é o ácido ascórbico, que tem ação fundamental na síntese de colágeno e elastina, sendo cofator para prolil e lisil hidroxilases, que catalisam a formação de hidroxiprolina e hidroxilisina. Encontram-se a prolina e a lisina ao longo da molécula de colágeno, e sua hidroxilação facilita a excreção do procolágeno dos fibroblastos, conferindo propriedades que produzem colágeno mais estável e menos sensível ao calor. A importância dessa etapa na síntese de colágeno é ilustrada pela ausência genética de lisil hidroxilase, o que leva à síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV, causando escoliose grave já na infância, hipotonia muscular, frouxidão das articulações e aumento do risco de ruptura arterial repentina.

O ácido ascórbico atua também como importante antioxidante da pele, modulando efeitos da radiação UV, os quais provocam os danos ROS. Na verdade, é um dos antioxidantes mais eficientes em meios aquosos, exercendo seus efeitos tanto intracelularmente quanto extracelularmente.

É por causa de seu papel na produção de colágeno e na capacidade de eliminar ROS que o ácido ascórbico tem sido estudado para o tratamento contra os efeitos do fotoenvelhecimento. *In vitro*, fibroblastos estimulados com ácido ascórbico aumentaram sua expressão gênica de colágeno. Por exemplo, fibroblastos dérmicos de idosos superam a capacidade proliferativa reduzida, se tratados com níveis adequados de ácido ascórbico. Fibroblastos dérmicos humanos e condrócitos articulares de coelhos também produzem mais colágeno, quando estimulados com ácido ascórbico em culturas de células.

As pesquisas mostram que a radiação UV inibe os níveis de ácido ascórbico, esgotando e reduzindo a transcrição de transportadores de vitamina C dependentes de sódio encontrados na epiderme. No entanto, os transportadores achados na derme, na qual a produção de colágeno ocorre, não são afetados e podem ainda ser plenamente utilizados por concentrações maiores de ácido ascórbico.

Teoricamente, adicionando níveis suficientes de ácido ascórbico de volta à pele, é possível ajudar a anular os efeitos negativos da radiação UV. Em animais, isso foi observado quando a aplicação de ascorbato 5%, 2 h antes da exposição ao UVB e UVA, diminuiu o enrugamento da pele provocado por UVB.

Dos poucos ensaios clínicos controlados em seres humanos, alguns demonstraram resultados favoráveis, mas todos foram realizados com pequenos tamanhos de amostra. Um estudo duplo-cego controlado clinicamente com 19 indivíduos comparou os efeitos de 3 meses de tratamento diário de ácido L-ascórbico no tratamento de metade do rosto com o tratamento dos veículos na outra metade por meio de avaliação clínica, questionários de autoavaliação do paciente e análise de perfilometria óptica. Rugas finas, aspereza tátil, secura visual, telangiectasia, frouxidão, pigmentação e queratoses foram consideradas na avaliação. Os pesquisadores observaram melhora em 16 de 19 pontos sobre a metade do rosto tratada, enquanto 16 indivíduos observaram melhora em sua autoavaliação pelos questionários e 14 indivíduos apresentaram melhora objetiva na análise de perfilometria óptica.

Outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, examinou a aplicação tópica do ácido L-ascórbico no antebraço e no

pescoço de 19 pacientes, durante 6 meses. Após 3 meses, os pacientes e os médicos observaram uma melhora significativa no nível de pontuação global (cálculo com base na pontuação de hidratação, rugosidade, flacidez, elasticidade, rugas finas e rugas grossas), o que aumentou ainda mais após 6 meses.

O ácido ascórbico, ou vitamina C, é uma molécula usada na hidroxilação de várias outras em reações bioquímicas nas células. Sua principal função é a hidroxilação do colágeno, a proteína fibrilar que dá resistência a ossos, dentes, tendões e paredes dos vasos sanguíneos. Além disso, é um poderoso antioxidante, sendo usado para transformar os radicais livres de oxigênio em formas inertes.

O uso da vitamina C tópica como fotoprotetor foi estudado *in vitro* e *in vivo*, demonstrando seus efeitos na prevenção da queimadura solar em células e diminuindo o eritema pós-exposição tanto para as radiações UVA quanto UVB. A adição de vitamina C tópica em qualquer protetor solar anti-RUVA ou RUVB mostrou melhor proteção solar se comparado ao uso do protetor solar isolado. Além disso, a vitamina C tópica nos produtos para uso “pós-sol” foi eficaz na remoção das espécies reativas provocadas pela RUV.

Chá verde

O chá verde é uma bebida muito popular em vários países da Ásia. Tem reconhecida propriedade antioxidante, sendo extraído da planta *Camellia sinensis*.

Existem quatro importantes catequinas polifenólicas, das quais a 3-galato de epigalocatequina (EGCG) (Figura 30.6) é a mais abundante e biologicamente ativa. O polifenol do chá verde (GTP) não tem só atividade antioxidante, mas também atua como anti-inflamatório e anticarcinogênico. O GTP pode ser administrado oralmente ou topicamente.

Com vários estudos *in vitro* e *in vivo*, o chá verde é, provavelmente, o antioxidante mais estudado. *In vivo* demonstrou-se que a aplicação tópica de GTP teve efeito de supressão dos efeitos químico e fotocarcinogênico em ratos e preveniu o dano oxidativo provocado pelo UV e pelas metaloproteinases.

Na pele humana, o GTP reduziu o eritema provocado pelo UV, o número de células de queimadura solar, a imunossupressão e o dano ao DNA. Apesar dos limitados estudos em

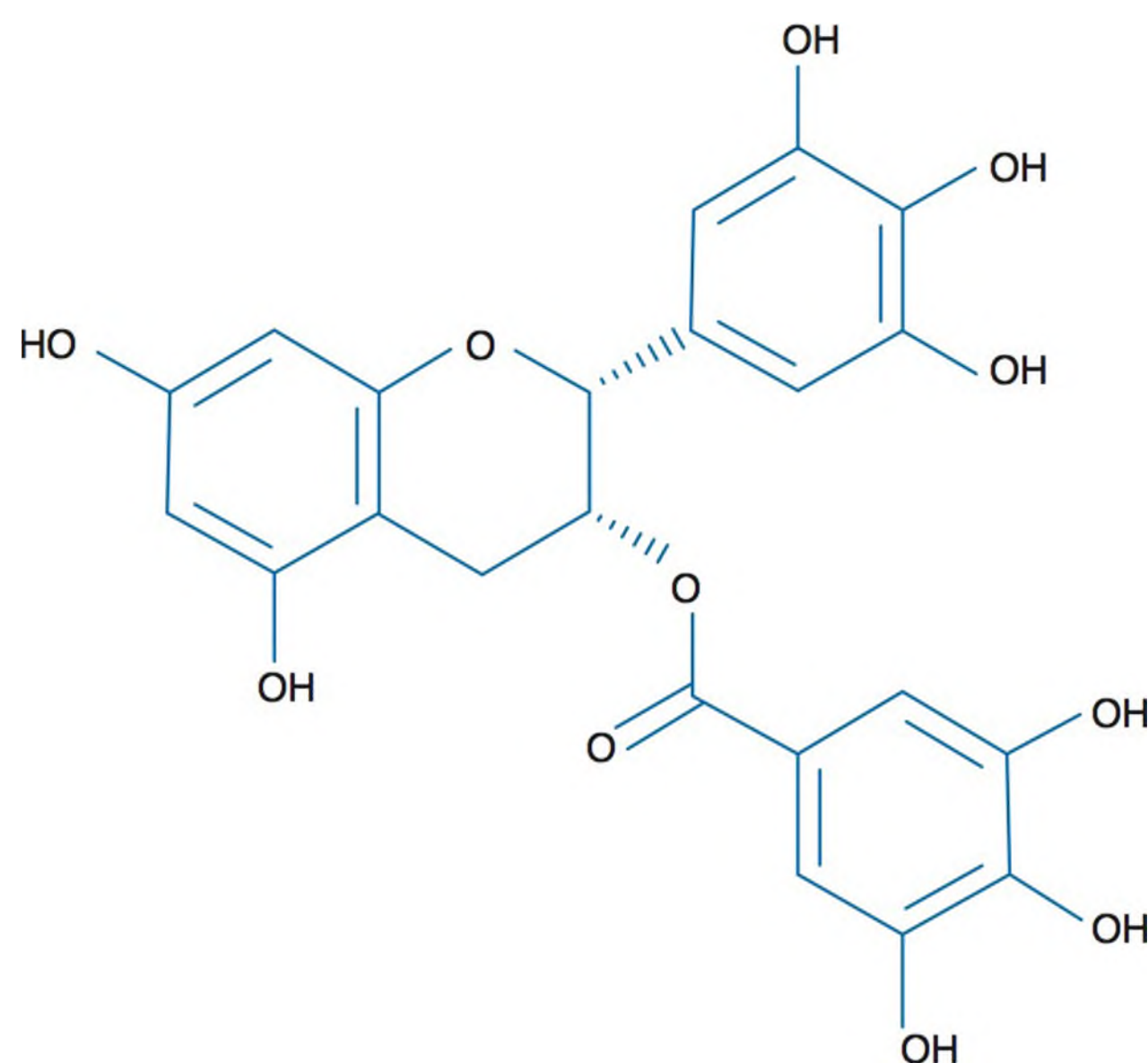


Figura 30.6 Estrutura química da 3-galato de epigalocatequina.

humanos, existem inúmeros produtos de venda livre ao consumidor contendo chá verde.

Como ocorre com a maioria dos antioxidantes, a concentração de fenóis nos vários produtos não é padronizada. Desconfie dos produtos cosméticos ou cosmecêuticos de coloração branca que exibam no rótulo a presença desse ativo na formulação, pois os produtos com chá verde têm coloração ocre.

Silimarina

A silimarina é um bioflavanoide extraído da fruta de *Silybum marianum* muito utilizado por suas propriedades antialérgicas e estimulantes do sistema circulatório. Indica-se bastante no tratamento dos distúrbios hepáticos e no combate à hepatotoxicidade causada pelos radicais livres (peroxidação lipídica).

Por sua natureza fenólica, a silimarina e seu isômero, a silibinina, são antioxidantes capazes de reagir com numerosos radicais livres, inclusive os hidroxila, formando compostos mais estáveis e menos reativos. Estudos *in vivo* mostraram os efeitos fotoprotetores da aplicação tópica da silibinina antes ou logo após a irradiação de UV. Desse modo, existe evidência razoável para incluir sua combinação em protetores solares.

Coffea arabica e CoffeeBerry®

CoffeeBerry® é o nome do fabricante de um antioxidante extraído da fruta da planta de café *Coffea arabica*, bastante conhecida por seus poderosos polifenóis. Demonstrou ser um potente antioxidante em relação ao chá verde, ao extrato de romã e às vitaminas C e E.

Em estudo clínico usando produto comercial à base CoffeeBerry® 1%, obteve-se, em uso acima de 6 semanas, melhora de hiperpigmentações, linhas finas, rugas e da aparência em geral. Além disso, não existe nenhum relato de irritação nos pacientes com pele sensível.

Resveratrol

O antioxidante resveratrol (*trans* 3, 5, 4'-tri-hidroxistilbeno) é um composto polifenólico encontrado em uvas, nozes, frutas e vinho tinto, dentre outros. O resveratrol é um potente antioxidante com propriedades anti-inflamatórias e antiproliferativas.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que sua aplicação tópica protegeu contra o dano UVB-mediado e inibiu o estresse oxidativo UVB-mediado. O efeito do resveratrol na melhora do fotoenvelhecimento da pele humana precisa ser mais bem estudado.

Romã

O extrato de pomegranato pode ser obtido de várias maneiras da fruta *Punica granatum* (romã), tanto no suco como na casca. Em particular, os componentes fenólicos têm potente ação antioxidante.

Demonstrou-se que a aplicação tópica do extrato da casca restabeleceu a atividade das enzimas catalase, da peroxidase e da superóxido dismutase *in vivo*. Já o extrato da fruta melhorou os danos mediados pela RUVA e protegeu contra os efeitos adversos de radiação UVB *in vitro*.

Genisteína

A genisteína é uma isoflavona derivada da soja com capacidade de inibir o dano oxidativo ao DNA provocado pela RUV. O uso da genisteína tópica ou sistêmica mostrou-se eficaz na

proteção da pele humana contra o fotodano provocado pela radiação induzida contra a radiação UVB.

A genisteína tem sido adicionada em vários produtos para a pele, como hidratantes faciais, protetores solares e outras formulações cujo apelo seja propiciar efeitos antienvelhecimento.

Polipodium leucotomas

Obtém-se o *Polipodium leucotomas* a partir de espécies de samambaia. Estudos comprovaram ter ação fotoprotetora *in vivo* e *in vitro* pela capacidade de suprimir o aparecimento de radicais livres. Já existem nutracêuticos e produtos fotoprotetores com esse ativo na formulação.

■ Outros antioxidantes

Picnogenol

O picnogenol pode ser extraído do pinheiro marinho que cresce na costa sudoeste da França, o *Pinus pinaster*. Contém flavonoides e combinações fenólicas, que atuam como potentes antirradicais livres.

Imunossupressão e redução da reação inflamatória de queimadura solar foram observadas em ratos, após aplicação tópica de picnogenol 0,05 a 0,2%. Há indícios, também, que a suplementação oral com picnogenol pode ser útil na adjuvância fotoprotetora, pois aumentaria a dose eritematosa mínima de seu usuário.

Niacinamida

Niacinamida, ou nicotinamida, é o amido biologicamente ativo da vitamina B3. Além de sua atividade antioxidante, também tem ação anti-inflamatória, despigmentante e imunomoduladora. O uso da niacinamida mostrou melhorar a textura e a tonalidade da pele, além de reduzir linhas finas, rugas e hiperpigmentação. A niacinamida tópica é bem tolerada e pode ser achada em vários produtos comercializados para cuidados com a pele.

Selênio

O selênio é um mineral essencial no corpo humano, com importante papel no sistema de antioxidação do organismo que protege células contra os efeitos dos radicais livres produzidos durante o metabolismo normal do oxigênio. O corpo tem revelado defesas como os antioxidantes para controlar níveis de radicais livres, pois eles causam danos celulares e contribuem para o desenvolvimento de algumas doenças crônicas.

A quantidade de selênio no solo, que varia de região para região, determina, por exemplo, a porção utilizada em adubos de plantas cultivadas naquela terra. O selênio também pode ser encontrado em algumas carnes e comidas do mar. Animais que comem grãos ou plantas cultivadas em rico solo em selênio têm maiores níveis desta substância. Nos EUA, carnes e pães são fontes comuns de selênio dietético. Algumas castanhas, principalmente a castanha-do-pará e nozes, também são boas fontes de selênio.

Alguns estudos indicam que a taxa de mortalidade por câncer, incluindo o de pulmão, colorretal e o de próstata, é menor entre pessoas com níveis mais altos de selênio no sangue. Além disso, a incidência de câncer da pele não melanoma é significativamente mais alta em áreas dos EUA com níveis baixos de selênio no solo.

O efeito do suplemento de selênio no retorno desses tipos de cânceres de pele foi estudado em sete clínicas de dermatologia nos EUA, de 1983 até o início da década de 1990. A suplementação com 200 mcg de selênio diariamente não incidiu sobre o retorno do câncer da pele, mas reduziu significativamente a mortalidade total e a mortalidade dos cânceres. A incidência dos cânceres de próstata, colorretal e do pulmão também era mais baixa no grupo dado suplementos de selênio.

A deficiência de selênio resulta também em degeneração atrófica e necrose do tecido cartilaginoso. Como o selênio é necessário para a conversão dos hormônios tireoidianos tiroxina em tri-iodotironina, sua deficiência pode causar manifestações clínicas de hipotireoidismo, como fadiga extrema, déficit mental, bócio, cretinismo, aborto espontâneo recorrente e pele seca.

► Conclusão

O uso tópico de antioxidantes nas aplicações parece promissor; existe, porém, poucos estudos clínicos randomizados e controlados em humanos avaliando o papel dos antioxidantes na prevenção ou na desaceleração do fotoenvelhecimento. Desse modo, muitos estudos ainda precisam ser feitos.

As pesquisas recentes sugerem que combinações de diferentes antioxidantes têm efeitos sinérgicos e, desse modo, melhor eficácia, se comparadas com o uso de um antioxidante isolado. Alguns dados sugerem que existe um benefício cumulativo ou aditivo no uso oral e tópico concomitante de produtos antioxidantes. Apesar da falta de dados, milhões de dólares são anualmente gastos nesses produtos em todo o mundo. Atualmente, sabemos que o uso tópico desses produtos não é prejudicial, mas ainda não se conhece totalmente o mecanismo exato da ação desses produtos.

► Bibliografia

- Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 186(1):28-37 (2003 Jan).
- Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui MS, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappa B in normal human epidermal keratinocytes paragon sign. *Photochem Photobiol* 81(1):38-45 (2005 Jan-Feb).
- Aziz MH, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in survivin. *Photochem Photobiol* 81(1):25-31 (2005 Jan-Feb).
- Aziz MH, Reagan-Shaw S, Wu J *et al.* Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease? *FASEB J* 19(9):1193-5 (2005 Jul).
- Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kappaB in normal human keratinocytes by resveratrol. *Neoplasia* 5(1):74-82 (2003 Jan-Feb).
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ *et al.* Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 148(2 a 3):187-97 (2000 Aug).
- Baumann L, Altmann IB. In: *Cosmetic Dermatology* (Second edition). Antioxidants. McGraw-Hill Companies, pp. 292-305 (2009).
- Baumann LS. A Refresher on Antioxidants. *Skin & Allergy News* – May 2004 (Vol. 35, Issue 5, Page 31).
- Baumann LS. *Pele saudável*. Editora Campus- Elsevier, 1ª ed. Primeira Edição., 2007
- Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31(7 Pt 2):860-5 (2005 Jul).
- Black HS. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol* 46(2):213-21 (1987 Aug).
- Cabelli DE, Bielski BH. Kinetics and mechanism for the oxidation of ascorbic acid/ascorbate by HO₂/O₂ radicals: a pulse radiolysis and stopped flow photolysis study. *J Phys Chem* 87:1805 (1983).
- Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using *in vivo* models. *J Agric Food Chem* 50(17):4791-5 (2000 Oct).
- Cho HS, Lee MH, Lee JW *et al.* Antiwrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23(5):155-62 (2007 Oct).
- Chung JH, Seo JY, Lee MK *et al.* Ultraviolet modulation of 13. Hhuman macrophage metalloelastase in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 119(2):507-12 (2002 Aug).
- Darr D, Combs S, Dunston S *et al.* Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 127(3):247-53 (1992 Sep).
- Darr D, Dunston S, Faust H *et al.* Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Venereol* 76(4):264-8 (1996 Jul).
- David L, Nelson & Michael M Cox, "Lehninger Principles of Biochemistry", 4ª edição, W. H. Freeman, 2005
- Davidson JM, LuValle PA, Zoia O *et al.* Ascorbate differentially regulates elastin and collagen biosynthesis in vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by pretranslational mechanisms. *J Biol Chem* 272(1):345-52 (1997 Jan).
- Dhanalakshmi S, Mallikarjuna GU, Singh RP *et al.* Silibinin prevents ultraviolet radiation-caused skin damages in SKH-1 hairless mice via a decrease in thymine dimmer positive cells and an up-regulation of p53-p21/Cip 1 in epidermis. *Carcinogenesis* 25(8):1459-65 (2004 Aug).
- Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):400-8.
- Elmets CA, Singh D, Tubesing K *et al.* Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 44(3):425-32 (2001 Mar).
- Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1271(1):195-204 (1995 May).
- Farris P. Idebenone, green tea, and CoffeeBerry41.® extract: new and innovative antioxidants. *Dermatol Ther* 20(5):322-9 (2007 Sep-Oct).
- Fazekas Z, Gao D, Saladi RN *et al.* Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage. *Nutr Cancer* 47(2):181-7 (2003).
- Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM *et al.* Impairment of enzymic and nonenzymic antioxidants in skin by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* 93(6):769-73 (1989 Dec).
- Geesin JC, Darr D, Kaufman R *et al.* Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol* 90(4):420-4 (1988 Apr).
- Gensler HL, Magdaleno M. Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Cancer* 15(2):97-106 (1991).
- Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B *et al.* Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 48(10):4581-9 (2000 Oct).
- Gilchrest B (Ed.). *Photodamage*. London: Blackwell Science (1995).
- Greenstock CL. Free radicals, aging, and degenerative diseases. New York: Alan R. Liss (1986).
- Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F *et al.* Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15(5):307-15 (2002 Sep-Oct).
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11(3):298-300 (1956 Jul).
- Humbert PG, Haftek M, Creidi P *et al.* Topical ascorbic acid in photoaged skin. Clinical topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 12(3):237-44 (2003 Jun).
- Hunter D, Frumkin A. Adverse reactions to vitamin E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis* 47(3):193-6 (1991 Mar).
- Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG *et al.* Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 7(4):309-12 (1986 Jul-Aug).
- Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol* 136(8):989-94 (2000 Aug).

- Kivirikko KI, Myllylä R. Post-translational processing of procollagens. *Ann NY Acad Sci* 460:187-201 (1985).
- Langley P. Why a pomegranate? *BMJ* 321(7269):1153-4 (2000 Nov).
- Lin FH, Lin JY, Gupta RD *et al.* Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins A and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 125(4):826-32 (2005 Oct).
- Lin JY, Selim MA, Shea CR *et al.* UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 48(6):866-74 (2003 Jun).
- Mantena SK, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling in human epidermal keratinocytes. *Free Radic Biol Med*. 40(9):1603-14 (2006 May).
- Mayer P. The effects of vitamin E on the skin. *Cosmet Toiletries* 108:99 (1993).
- Maziere C, Dantin F, Dubois F *et al.* Biphasic effect of UVA radiation on STAT1 activity and tyrosine phosphorylation in cultured human keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 28(9):1430-7 (2000 May).
- McLaren S. Nutrition and wound healing. *Wound Care* 1:45 (1992).
- Mittal A, Elmets CA, Katiyar SK. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation. *Carcinogenesis* 24(8):1379-88 (2003 Aug).
- Monteiro EO, Baumann LS. The science of cosmeceuticals. *Expert Review of Dermatology*, June 2006, Vol. 1, No. 3, Pages 379 a 389.
- Monteiro EO, Baumann LS. A ciência do cosmecêutico: cosmético ou droga? *RBM Rev. Bras. Med*; 65(n.esp):22-25, ago. 2008.
- Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med* 73(1):7-17 (1995 Jan).
- Passi S, De Pita O, Grandinetti M *et al.* The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants increases their levels both in sebum and stratum corneum. *Biofactors* 18(1 a 4):289-97 (2003).
- Perrenoud D, Homberger HP, Auderset PC *et al.* An epidemic outbreak of papular and follicular contact dermatitis to tocopheryl linoleate in cosmetics. *Swiss Contact Dermatitis Research Group. Dermatology* 189(3):225-33 (1994).
- Saliou C, Rimbach G, Moini H *et al.* Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med* 30(2):154-60 (2001 Jan).
- Sasseville D, Moreau L, Al-Sowaidi M. Allergic contact dermatitis to idebenone used as an antioxidant in an antiwrinkle cream. *Contact Dermatitis* 56(2):117-8 (2007 Feb).
- Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J* 9(15):1551-8 (1995 Dec).
- Shindo Y, Witt E, Han D *et al.* Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 102(1):122-4 (1994 Jan).
- Sime S, Reeve VE. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol. *Photochem Photobiol* 79(2):193-8 (2004 Feb).
- Svobodová A, Psotová J, Walterová D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 147(2):137-45 (2003 Dec).
- Syed DN, Malik A, Hadi N *et al.* Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol* 82(2):398-405 (2006 Mar-Apr).
- Thiele JJ, Traber MG, Tsange KG *et al.* *In vivo* exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic Biol Med* 23(3):385-91 (1997).
- Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(10):1091-8 (1999 Oct).
- Trevithick JR, Xiong H, Lee S *et al.* Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys* 296(2):575-82 (1992 Aug).
- Vayalil PK, Mittal A, Hara Y *et al.* Green tea polyphenols 37. prevent ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. *J Invest Dermatol* 122(6):1480-7 (2004 Jun).
- Vinson JA, Dabbagh YA, Serry MM *et al.* Plant flavonoids, especially tea flavonols, are powerful antioxidants using an *in vitro* oxidation model for heart disease. *J Agric Food Chem* 43:2800-2 (1995).
- Wang ZY, Agarwal R, Bickers DR *et al.* Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols. *Carcinogenesis* 12(8):1527-30 (1991 Aug).
- Wei H, Cai Q, Rahn RO. Inhibition of UV light- and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis* 17:73-7 (1996).
- Wei H, Saladi R, Lu Y *et al.* Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr* 133(11 Suppl 1):3811S-3819S (2003 Nov).
- Werninghaus K. The role of antioxidants in reducing photodamage. In: Gilchrist B (Ed.). *Photodamage*. London: Blackwell Science, pp. 249 (1995).

34

Antiglicantes

Maria Paulina Villarejo Kede

Paula Rabello Cavalcanti

- Introdução, 324
- Processo de glicosilação não enzimática, 324
- Produtos finais de glicação avançada, 324
- Produtos finais de glicação e o envelhecimento cutâneo, 325
- Estresse oxidativo e proteínas, 326
- Produtos finais da glicação avançada (AGE) e o diabetes, 326
- Estratégias para inibir a formação de AGE, 326
- Conexão entre inflamação, açúcar e envelhecimento, 328
- Conclusão, 328
- Bibliografia, 328

► Introdução

O progresso nas pesquisas sobre envelhecimento está relacionado com a capacidade de compreensão da natureza das modificações que ocorrem nas moléculas ao longo do tempo e sua capacidade de regeneração. Inúmeros estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar o mecanismo bioquímico e molecular desse processo. Entre as causas do envelhecimento que mais têm ocupado os cientistas, destaca-se a glicosilação não enzimática, reação química conhecida por descolorir e endurecer os alimentos.

► Processo de glicosilação não enzimática

A reação de açúcares reduzidos com aminoácidos foi descoberta por Maillard em 1912. Em seres humanos, detectou-se, inicialmente, em diabéticos por causa da insuficiência de insulina no controle da glicemia, mas ocorre também em pessoas que não apresentam deficiência de insulina.

O estudo de distúrbios bioquímicos em diabéticos tem comprovado que o processo de glicação *in vivo* ocorre no organismo em pontos aleatórios nas proteínas. Essas reações químicas conduzem a células danificadas que aceleram o envelhecimento cutâneo.

■ Reação de Maillard

As reações de glicosilação não enzimática ocorrem quando um grupo aldeídico (CHO) da glicose e uma função amina (NH₂) de uma proteína se atraem. As moléculas ligam-se formando uma base de Schiff. Esta ligação é instável e rearranja-se rapidamente em um composto mais estável denominado produto de Amadori. Algumas proteínas mantêm-se no organismo por um longo tempo e certos produtos de Amadori desidratam-se lentamente e se reorganizam em novas estruturas derivadas da glicose, as quais podem reagir com várias moléculas formando estruturas irreversíveis chamadas produtos finais da glicação – AGE (Figura 31.1).

Glicosilação não enzimática

A glicose é um dos componentes encontrados em glicoproteínas e mucopolissacarídeos. Normalmente, a reação química entre as proteínas e a glicose (glicosilação) ocorre por via enzimática.

No colágeno e em proteínas de vida média a longa, a glicose liga-se irreversivelmente às proteínas sem a intervenção das enzimas e a qualquer ponto peptídico disponível. Trata-se da glicosilação não enzimática ou glicação proteica.

Este processo bioquímico espontâneo do envelhecimento contribui para o dano progressivo do tecido cutâneo e, provavelmente, para o mau funcionamento dos órgãos. As ligações glicose-proteína conduzem a uma sucessão de reações, que levam a um acúmulo de ligações irreversíveis entre as proteínas, fazendo com que ocorra o envelhecimento do tecido.

As alterações entre os feixes de fibras das proteínas naturais por ligações anormais mudam a estrutura espacial, entrelaçando tais fibras entre si. Consequentemente, há distúrbios na comunicação entre as células e a matriz.

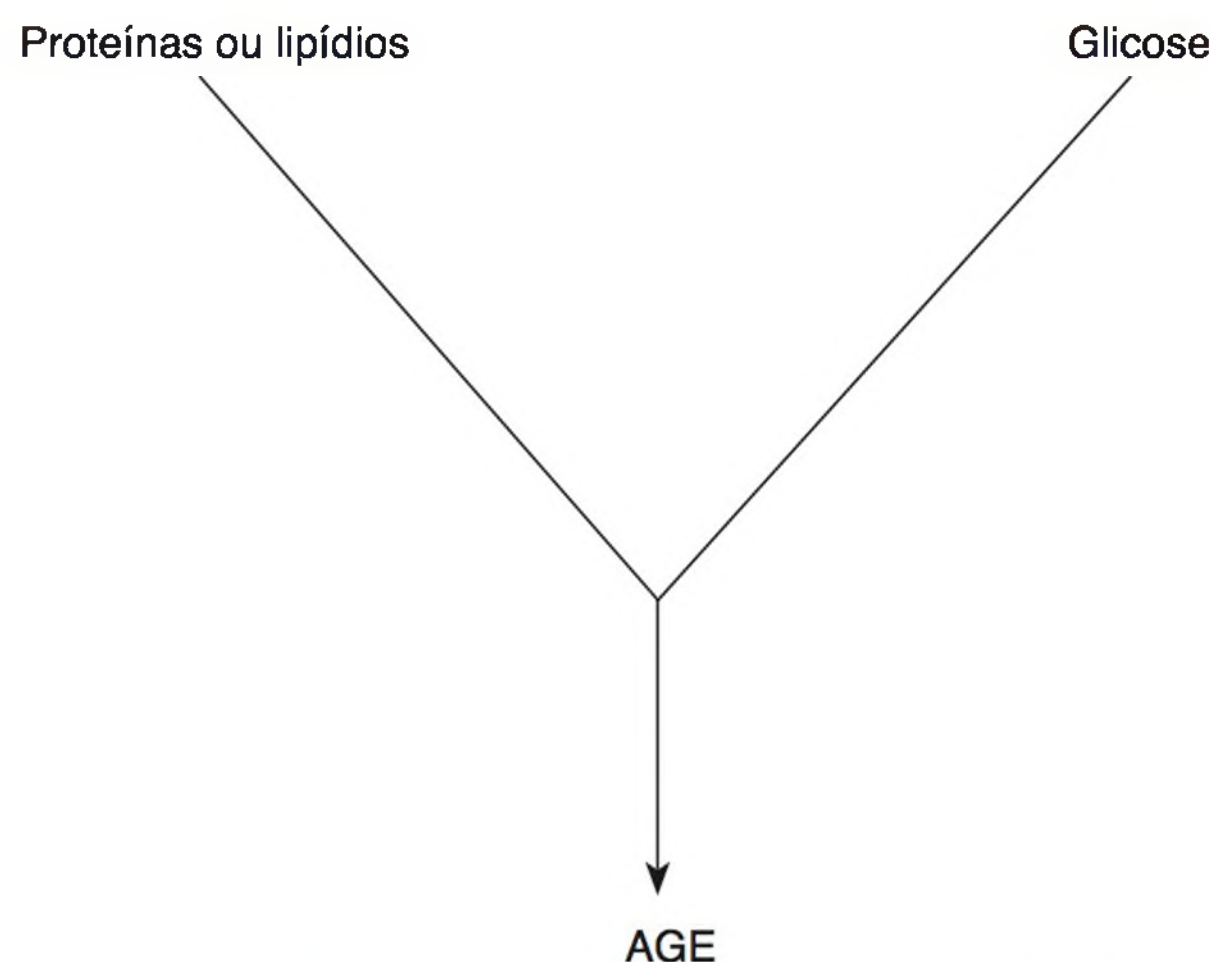


Figura 31.1 Reação de glicação (Reação de Maillard – 1912).

► Produtos finais de glicação avançada

Os produtos de Maillard são formados, *in vivo*, quando açúcares reduzidos ou intermediários reativos agem com proteínas do corpo. Carboidratos (açúcares) fazem parte de uma dieta saudável, fornecendo energia ao corpo, principalmente na forma de glicose. Quando em excesso, o açúcar pode reagir com outras moléculas, tais como as proteínas.

Alguns produtos finais de glicação avançada (AGE) caracterizam-se por ligações cruzadas intra e intermoleculares com propriedades fluorescentes típicas. A velocidade de formação depende da natureza das espécies glicantes. A reação pode levar inúmeras semanas quando há açúcares menos reativos, tais como glicose e frutose.

■ Mecanismo de ação dos AGE

Os AGE danificam as células por três mecanismos básicos. O primeiro é a modificação de estruturas intracelulares, inclusive as envolvidas com a transcrição gênica. O segundo mecanismo é a interação de AGE com proteínas da matriz extracelular, as quais alteram a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula, ocasionando disfunção. O terceiro mecanismo refere-se à modificação de proteínas ou lipídios sanguíneos; as proteínas e os lipídios circulantes alterados por AGE podem, então, ligar-se a receptores específicos, causando a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento.

■ Metabolismo dos AGE

O *pool* endógeno de AGE reflete, basicamente, o balanço cinético de dois processos opostos: a formação endógena e absorção de AGE exógenos, e a degradação e eliminação de AGE por sistemas especializados. A formação de AGE ocorre devagar em condições fisiológicas, afetando, predominantemente, moléculas de meia-vida longa, como o colágeno. No entanto, em condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, a produção de AGE aumenta bastante. Os portadores de diabetes apresentam concentrações séricas de AGE bem mais altas que os indivíduos não diabéticos.

Acreditava-se, originalmente, que os AGE formavam-se a partir de reações não enzimáticas entre glicose e proteínas

extracelulares. Porém, por causa da maior reatividade dos precursores dicarbonílicos derivados da glicose produzidos intracelularmente (glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglicossoma), considera-se atualmente a alta concentração de glicose intracelular o evento primário da formação de AGE intra e extracelulares.

A formação de AGE é, predominantemente, endógena, mas esses produtos também se inserem no organismo por fontes exógenas, como o fumo e a dieta. O organismo tem mecanismos de defesa contra o acúmulo degenerativo de AGE, no entanto, no diabetes, hiperlipidemia, insuficiência renal e dietas com alto teor de AGE, esses mecanismos podem ser superados. Aos processos de formação/absorção e degradação/eliminação, somam-se fatores genéticos que influenciam no metabolismo de AGE nos indivíduos e, consequentemente, na predisposição para desenvolver patologias associadas a esses compostos, como diabetes, aterosclerose, artrite, osteoporose e doença de Alzheimer.

► Produtos finais de glicação e o envelhecimento cutâneo

Os fatores que provocam o envelhecimento da pele podem ser divididos em: intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento extrínseco é, principalmente, o resultado da exposição da pele a estresses ambientais, como radiação ultravioleta ou poluição. Já para o envelhecimento intrínseco, existem diferentes teorias. Uma teoria baseia-se na observação de que as células diploides, como fibroblastos, têm uma vida finita em cultura e que a consequência disto é a senescência celular que leva à expressão do gene alterado e, em seguida, a alterações degenerativas em tecidos. Outro fator intrínseco contribuinte é o dano dos radicais livres que se acumulam durante a vida de um indivíduo. Atualmente, a teoria da glicação (teoria de Maillard) também é bastante reconhecida como um mecanismo de envelhecimento intrínseco mais amplo. A teoria dos radicais livres e a da glicação estão fortemente relacionadas, uma vez que os radicais livres têm participação efetiva no aumento das reações de glicação e, ao atacarem a glicose e/ou as proteínas, criam pontos mais reativos.

■ Acúmulo de AGE na pele

Sendo a formação endógena dos AGE um processo lento, as proteínas de longa duração do corpo, como colágeno, são as mais suscetíveis ao acúmulo de AGE. Em todos os indivíduos, as consequências da glicação de proteínas estão relacionadas com o fenômeno do envelhecimento. Por isso, a formação e o acúmulo de AGE na pele têm sido muito estudados. A presença de AGE na pele também foi proposta como sendo um marcador do progresso de certas doenças sistêmicas.

■ Consequências da formação e acúmulo de AGE na pele

O processo de glicação caracteriza-se por ligações cruzadas intra e intermoleculares. Sabe-se, ainda, que o acúmulo desses AGE altera as propriedades estruturais das proteínas dos tecidos. Essas ligações cruzadas também reduzem a possibilidade de os AGE serem removidos por processos catabólicos,

contribuindo, assim, para o seu acúmulo. As alterações estruturais resultantes do acúmulo lento dos AGE na pele ajudam a modificar as propriedades biomecânicas da pele. A quantidade de AGE no organismo aumenta significativamente com o envelhecimento. A glicação de proteínas do colágeno, por exemplo, contribui para a rigidez e a perda de elasticidade dos tecidos cutâneos.

■ Consequências funcionais

Os AGE podem aumentar o estresse oxidativo celular e promover reações inflamatórias. A formação *in vivo* de intermediários reativos causa danos celulares imediatos, devido à desativação de enzimas que desempenham importante papel na defesa e na sobrevivência celulares.

A desativação de enzimas na manutenção da homeostase energética, como a creatinoquinase, resulta na queda da *performance* biológica das células. A creatinoquinase é responsável pela transferência do grupo fosfórico energético entre creatina/creatina fosfato e adenosina trifosfato (ATP). A produção deficiente de ATP ocasiona dano oxidativo do DNA, senescência celular e envelhecimento.

A desativação de enzimas protetoras, como catalase, superóxido dismutase e peroxidase, resulta na redução da capacidade de defesa antioxidante das células. Finalmente, a desativação de enzimas no processo de reparo do DNA pode ter mais consequências na viabilidade celular e no funcionamento do tecido. Dependendo da parte em que o processo de reparo do DNA foi afetado, a manifestação clínica desses defeitos genéticos aparece como câncer ou síndromes de envelhecimento precoce.

O tabaco é uma fonte de produtos tóxicos da glicação. Considera-se o fumo importante fonte exógena de AGE. Estudos mostram que os produtos de glicação reativa estão presentes no extrato aquoso e na fumaça do tabaco, os quais reagem rapidamente com proteínas, formando AGE. Durante a combustão do tabaco, espécies reativas de AGE são volatilizadas e absorvidas pelos pulmões, podendo interagir com proteínas séricas. Isso é corroborado pelo fato de que as concentrações séricas de AGE e de AGE-apoproteína B em fumantes apresentam-se significativamente mais altas que em não fumantes.

Consequências da glicação das proteínas

- As proteínas glicadas perdem sua funcionalidade biológica
- As ligações cruzadas das proteínas glicadas têm grande participação na rigidez do tecido e na formação de rugas
- Os tecidos começam a ficar danificados como consequência da falta de renovação das proteínas
- O tecido de sustentação perde gradativamente sua elasticidade e se esclerosa
- A glicação que altera a estrutura das proteínas, devido à reticulação anormal, afetará também a eficiência das enzimas e a regeneração das proteínas
- O acúmulo de produtos terminais de glicação terá efeitos negativos na composição extracelular da matriz e afetará a elasticidade de todos os tecidos nos quais ela ocorre
- Com o envelhecimento, o colágeno renova-se mais lentamente e é mais suscetível a reações de glicação.

► Estresse oxidativo e proteínas

Algumas moléculas resultantes da glicação proteica são capazes de levar à formação de radicais livres. Em nível molecular, o acúmulo de diferentes espécies de radicais, somado à expressão de células proteicas estressadas e à ativação da enzima protease, catalisa simultaneamente reações de glicação e provoca a oxidação de algumas estruturas extracelulares, como as membranas lipoproteicas. Tem-se, então, a glicoxidação lipoproteica.

Esta interação com as lipoproteínas contribui para prejudicar a estrutura da membrana. Além dos distúrbios na função da membrana, estes danos potencializam novas reações com radicais (Figura 31.2).

► Produtos finais da glicação avançada (AGE) e o diabetes

O estado hiperglicêmico dos diabéticos leva a uma maior quantidade de produtos finais da glicação avançada. Considerados importantes mediadores patogênicos das complicações diabéticas, os AGE são capazes de modificar, irreversivelmente, as propriedades químicas e funcionais de várias estruturas biológicas. Por meio da geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares, os AGE promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios.

Entre as teorias que explicam como a hiperglicemia crônica conduz aos danos celulares e teciduais observados nessa doença, considera-se a formação dos produtos de glicação avançada uma das mais importantes.

Novas perspectivas de terapias anti-AGE são promissoras para os portadores de diabetes ou de outras patologias associadas ao acúmulo degenerativo de AGE em relação ao estado de saúde geral do paciente. Quando o foco de interesse é a pele, vale ressaltar que, além do tratamento dermatológico diferenciado que deve ser dedicado aos diabéticos, torna-se interessante o uso imediato de antiglicantes e terapias antienvelhecimentos nestes pacientes.

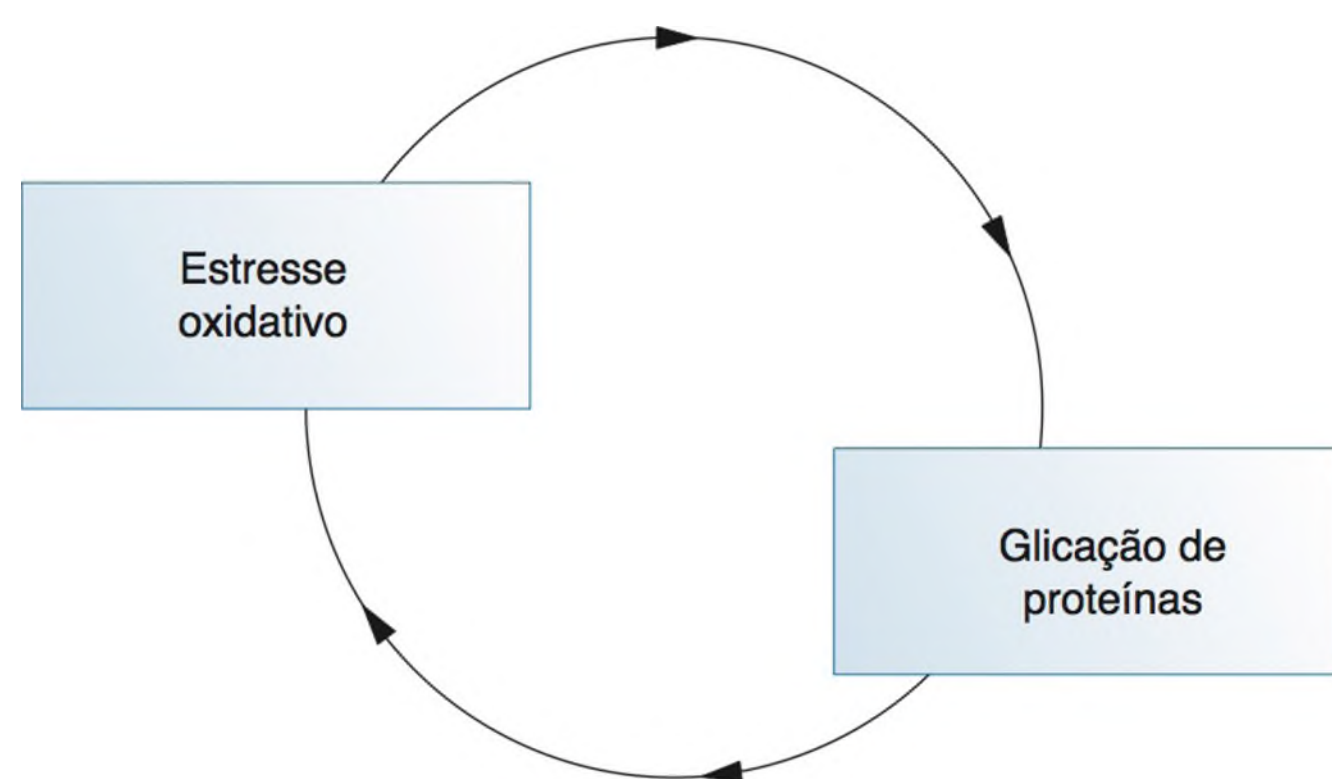


Figura 31.2 Glicoxidação lipoproteica.

► Estratégias para inibir a formação de AGE

Os AGE contribuem bastante para o surgimento e a progressão das complicações do diabetes, sendo provável alvo de intervenções terapêuticas. Atualmente, investiga-se inúmeros agentes que apresentam propriedades anti-AGE, as quais atuam de diversas maneiras, como na diminuição da absorção de AGE, na inibição da formação de produtos de Amadori, na prevenção da progressão dos produtos de Amadori à AGE, na diminuição do estresse oxidativo, na ligação e na detoxificação de intermediários dicarbonílicos e na interrupção de vias bioquímicas capazes de causar impacto nos níveis de AGE. Ainda, os inibidores podem funcionar como “concorrentes” da glicose e agir, alterando grupos amino livres das proteínas, a fim de impedir sua fixação.

Entre esses agentes, estão medicamentos, suplementos e terapias dietéticas, todos de uso sistêmico. Para uso tópico, existem novos agentes cosmecêuticos, que atuam diretamente nos danos dos AGE causados na pele, e antioxidantes – ambos restritos ao uso tópico.

■ Uso sistêmico | Medicamentos

Os medicamentos investigados contemplam aminoguanidina, ácido acetilsalicílico, OBP 9195, ALT-946, ALT-711, metformina e bloqueadores de receptor da angiotensina-II. Embora nenhum deles tenha sido aprovado para indicação específica anti-AGE, alguns já se encontram em fases pré-clínica e clínica de testes. A aminoguanidina, composto de hidrazina nucleofílica em fase de teste em humanos, tem sido boa inibidora da formação de AGE ao reagir com produtos iniciais da glicação aumentar a densidade do colágeno nas paredes das artérias e reduzir o colesterol LDL, além de melhorar a proteinúria, a elasticidade dos vasos e a prevenção da retinopatia diabética. No entanto, alguns efeitos colaterais associados ao uso crônico, como a maior incidência de glomerulonefrite e a deficiência da vitamina B6, têm exigido o esforço dos pesquisadores para estabelecer dosagem segura para utilização terapêutica em portadores de diabetes.

Outro aspecto que tem atraído o interesse de pesquisadores é a presença de compostos como propriedades de antiglicação e/ou antioxidantes em alimentos que oferecem potencial terapêutico para portadores de diabetes ou de outras patologias associadas ao acúmulo degenerativo de AGE. Se a formação de produtos AGE depender de reações de oxidação, o uso de antioxidantes, como as vitaminas C e E, é uma outra abordagem para evitar a formação de produtos de glicação avançada.

■ Uso tópico | Cosmecêuticos antiglicantes

Tecnologias para a prevenção da formação dos AGE e a redução dos AGE existentes foram propostas por vários laboratórios do mundo. Em qualquer tecnologia preventiva, é essencial o controle das etapas iniciais da reação. As reações de glicação e oxidação estão intimamente ligadas às etapas iniciais do processo e, por essa razão, recomendam-se os antioxidantes para controlar as etapas iniciais do processo de glicação.

O controle da glicação requer terapêutica multifatorial e não simplesmente bloqueio da reação de Maillard, inibindo a

ligação de uma molécula de açúcar a uma de proteína. Os diferentes passos que ocorrem durante a etapa inicial do processo de glicoxidação, levando à formação dos produtos iniciais de glicação, e, em seguida, aos AGE, não podem ser controlados exclusivamente por uma molécula. Uma mistura de antioxidantes com eficácia comprovada na proteção dos lipídios e proteínas celulares, assim como proteção da mitocôndria e do DNA nuclear, associada a ativos que inibem diretamente o processo de glicação, deve ser usada na fórmula, a fim de promover uma proteção completa e retardar o processo de envelhecimento.

A maioria dos antiglicantes de uso tópico que existem no mercado destina-se a bloquear o início do processo de glicação, interferindo na ligação entre a carbonila do grupo aldeídico e a do grupo amina. A principal desvantagem deste bloqueio é a falta de seletividade, que leva a possíveis interferências em alguns processos biológicos benéficos. Um outro mecanismo de ação, mais seletivo, é a interferência na etapa de rearranjos antes da formação dos produtos de Amadori. Também já existem cosmecêuticos capazes de agir na etapa pós-Amadori e antes da formação dos produtos finais de glicação. Algumas destas moléculas têm ação multifuncional no tratamento do envelhecimento, por meio da combinação de mecanismos antiglicantes com ação antioxidante, estímulo da biossíntese do colágeno e ação hidratante (Tabela 31.1).

■ **Nutrição e o processo de glicação**

Uma boa nutrição é a base da boa saúde e, também, da saúde da pele. Para o bom funcionamento do organismo, são necessários carboidratos na dieta, mas, preferencialmente, estes devem ser de baixo índice glicêmico, como os encontrados em frutas e legumes. Carboidratos de alto poder glicêmico como arroz, massa e batatas são rapidamente convertidos em açúcar, aumentando os níveis glicêmicos. Convém atentar ainda para os alimentos processados, pois, além de terem muitos nutrientes destruídos no processo de industrialização, também têm, em sua maioria, a indesejável adição de açúcar em suas composições.

Considera-se a dieta a principal fonte exógena de AGE, exercendo importante influência no desenvolvimento de diversos quadros patológicos, especialmente do diabetes. Sabe-se que, aproximadamente, 10% dos AGE ingeridos com a dieta são absorvidos, embora os mecanismos referentes a essa absorção não estejam totalmente esclarecidos. Da fração absorvida, cerca de dois terços são retidos no organismo e excreta-se apenas um terço pela urina, dentro de 48 h, por indivíduos com função renal normal. Nos alimentos, a formação de AGE é potencializada por métodos de preparo que utilizam altas temperaturas e baixa umidade (fritar, assar ou grelhar). Há evidências de que os AGE dietéticos se somam ao *pool* de AGE

Tabela 31.1 Compostos cosmecêuticos de ação antiglicação		
Ativo	Concentração usual	Descrição
Aldenine® (associação de proteínas de trigo e soja, hidrolisadas e tripeptídio-1)	2-5%	É a combinação de dois peptídios: um hidrolisado de proteína vegetal e um tripeptídio sintético, denominado GHK, o qual captura e neutraliza espécies de carbonila reativas (RCS), responsáveis pela reação de glicação do colágeno. Os hidrolisados de proteínas vegetais reativam a síntese de colágeno III.
Algisium C® (metilsilanolmanuronato)	4-6%	Composto por silanol, um derivado orgânico de silicone capaz de estabelecer uma ligação cruzada entre resíduos de aminoácidos hidroxilados do colágeno e das fibras elásticas, protegendo, assim, essas fibras naturais de sofrerem o processo de glicação. Protege contra o estresse oxidativo e reforça a membrana celular contra o ataque dos radicais livres. Tem ação anti-inflamatória e ação hidratante intensiva.
Alistin® (decarboxicarnosina)	0,5-1,5%	É uma solução hidroglicólica de um pseudopeptídio análogo à carnosina, porém mais estável e resistente à hidrólise enzimática. Apresenta ação antiglicante, prevenindo a ligação cruzada das proteínas e a atividade antioxidante universal, prevenindo a oxidação degradativa da pele e preservando o sistema de defesa das células.
Ameliox® (associação de lectina, carnosina, tocoferol, extrato de <i>Silybum marianum</i> e glicerina)	2%	Composto por lipossomas de carnosina, silimarina e tocoferóis, age inibindo a glicação do colágeno por meio de dois mecanismos: <i>Direto</i> : a carnosina reage com as moléculas de açúcar impedindo a ligação com o colágeno. <i>Indireto</i> : por meio dos antioxidantes – silimarina e tocoferóis – que capturam os radicais livres essenciais no processo de glicação do colágeno.
CoffeeSkin® (associação de antioxidantes naturais – semente de café, rutina e glicerina)	3-8%	Composto por extrato de <i>Coffea arabica</i> , succinil rutina e carcinina. É um potente antioxidante natural (flavonoides e polifenóis do café), de ação global. Sua ação antiglicante se dá devido à ação da carcinina. Inibe também a peroxidação lipídica, além de atuar nos radicais hidrofílicos e lipofílicos ao mesmo tempo, protegendo o DNA e a célula como um todo.
Dragosine® (L-carnosina)	0,05-0,2%	L-carnosina, um peptídio presente no corpo humano, apresenta ação anti-idade por meio de dois mecanismos: <i>Prevenção</i> : inibe a formação dos radicais livres e a metaloproteinase MMP-1. <i>Tratamento</i> : captura ROS (espécies reativas de oxigênio), responsáveis pelo estresse oxidativo, e RCS (espécies de carbonila reativas), responsáveis pela reação de glicação do colágeno.
Trylagen® (combinação de peptídios e proteínas – extrato fermentado de pseudoalteromas, proteína hidrolisada de trigo, proteína de soja hidrolisada, tripeptídio-10, citrulina e tripeptídio-1)	5%	É uma combinação exclusiva de peptídios e proteínas que proporciona um tratamento eficiente para restabelecer os níveis de colágeno. Atua em três funções principais: produção, organização e proteção do colágeno. A proteção do colágeno pelo Trylagen® se dá por meio da inibição das metaloproteinases e da inibição da glicação.
Preventhelia® (tetrapeptídio – diaminopropionil tripeptídio – 33 capril glicol)	2-5%	É uma combinação de dois peptídios: um hidrolisado de proteína vegetal e um tripeptídio sintético, denominado GHK, o qual captura e neutraliza espécies de carbonila reativas (RCS), responsáveis pela reação de glicação do colágeno. Os hidrolisados de proteínas vegetais reativam a síntese de colágeno III.

endógenos, facilitando o surgimento e a progressão das diversas complicações do diabetes.

► Conexão entre inflamação, açúcar e envelhecimento

Além dos produtos finais de glicação, níveis altos de açúcar no sangue oriundos de carboidratos hiperglicêmicos resultam em uma “explosão” de citocinas pró-inflamatórias. Os danos relacionados com a inflamação da membrana e o excesso de açúcar no sangue levam a uma conduta terapêutica contra doenças relacionadas com a idade em três níveis:

- Dieta anti-inflamatória: o primeiro estágio é uma dieta adequada de proteína anti-inflamatória que exclui ácidos graxos *trans* e é rica em alimentos hipoglicêmicos, antioxidantes e ácidos graxos essenciais, como o ômega 3
- Antioxidantes e outros anti-inflamatórios naturais, como ácido alfa-lipoico, vitamina E, vitamina C e seus ésteres, coenzima Q10 e DMAE
- Uso de antioxidantes em enfermidades degenerativas, como doença cardiovascular, doenças neurodegenerativas, diabetes e câncer.

► Conclusão

Os estudiosos tendem a considerar, cada vez mais, o excesso de glicose no sangue como a segunda grande “catástrofe metabólica”, depois da oxidação, com a qual se defronta o organismo que envelhece. A oxidação e a glicação parecem conjugar-se para transformar organismos jovens e resistentes em organismos enfraquecidos.

No uso tópico, a cosmecêutica contribui no combate deste tipo de dano com a utilização de matérias-primas com ação antiglicante que podem ser adicionadas aos mais variados tipos de produtos. Os antiglicantes de uso tópico disponíveis no mercado apresentam multifunções e são utilizados em muitas ações anti-envelhecimento. Também estão disponíveis diversos ativos com ação antioxidante, como os antioxidantes

globais, que muito contribuem para a terapia tópica antiglicação. No entanto, por ser um assunto de abordagem recente, muitos estudos são ainda necessários para a elucidação de questões estratégicas relativas à repercussão desses compostos no envelhecimento.

► Bibliografia

- Barbosa, Oliveira e Seara. AGEs e complicações diabéticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52/6.
- Barel AO, Paye M, Maibach H. Handbook of cosmetic science and technology. C. 24, p. 261- 274, 3rd Edition.
- Baumann LMD. *Cosmetic Dermatology Principles and Practice.* 2nd ed. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2009.
- Cerami C, Founds H, Nicholl I. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* Vol 94, pp. 13.915-13.920, Dec 1997.
- Dandy F, William MD. Nutrition and Aging Skin: sugar and glycation. USA Clinics in Dermatology. Department of Medicine, Section of Dermatology, Dartmouth Medical School, Hanover, 2010; 28:409-411.
- Daniel S, Reto M, Fred Z. Collagen glycation and skin aging. Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide [<http://www.mib-bio.com>]; Mibelle Ag Cosmetics.
- Draelos ZDMD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. Department of Dermatology, Duke University School of Medicine, Durham, Clinics in Dermatology, 2010; 28:400-408.
- Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR *et al.* Accumulation of Maillard Reaction Products in Skin Collagen in Diabetes and Aging. *J. Clin. Invest The American Society for Clinical Investigation*, Inc Volume 91, June 1993, 2.463-2.469.
- Holt S. Specific anti-aging factors for natural clinicians townsend letter for doctors & patients is the property of townsend letter Group, July 2008.
- Júnia HP, Oliveira SL, Tojal E, Seara L. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes – Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008, pp. 52-56.
- Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia Estética.* Ed. Atheneu, 2^a ed, 2009.
- Kent MJC, Light ND, Bailey AJ. Evidence for glucose-mediated covalent cross-linking of collagen after glycosylation *in vitro*. *Biochem. J.* 1985; 225:745-752.
- Nicholas MD. *The Perricone Prescription The wrinkle free diet.* 1st ed. Harper Collins Publishers: New York, 2002.
- Nicolas MD. *O fim das rugas. Um método natural e definitivo para evitar o envelhecimento da pele.* Campus, 6^a edição, 2001.
- Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. The Kenneth S. Warren Laboratories, 765 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York. Copyright 2001 by The Endocrine Society. Downloaded from rphr.endo-journals.org.
- Wang AM, Ma C, Xie ZH. Use of carnosine as a natural anti-senescence drug for human beings biochemistry (Moscow), 2000; 65(7):869-871.

32

Ácidos Graxos

Adilson Costa

Elvira Cancio Assumpção

Fernanda Sayuri Ota

Viviane Maciel Nassar Frange

- *Introdução, 330*
- *Os AG e suas funções, 330*
- *Bibliografia, 336*

► Introdução

A primeira indicação de que a dieta com gordura é essencial para a vida foi apresentada em 1918 por Aron, cujo relato sugeriu que havia um valor nutritivo especial inerente na gordura, além da contribuição calórica, e que deveria estar relacionado com certos lipídios.

Em 1929, Burr e Burr publicaram um texto sobre uma “nova deficiência produzida pela rígida exclusão da gordura da dieta”. Desenvolveram a hipótese de que animais de sangue quente, em geral, não conseguem sintetizar quantidades consideráveis de certos ácidos graxos (AG).

Em 1930, esses pesquisadores adicionaram aos seus trabalhos evidências de que o consumo de ácido linoleico (AL; C18:2n-6) por si só podia reverter todos os sintomas relacionados com a deficiência de ácidos graxos na dieta. Tal estudo pioneiro também indicou que animais com deficiência de ácidos graxos (AG) essenciais tinham um aumento na perda de água pela pele. Desta maneira, Burr e Burr reconheceram nesses estudos que os dois maiores defeitos associados à deficiência de AG essenciais na pele manifestavam-se por hiperproliferação epidérmica e aumento na permeabilidade de água pela pele.

Com base nisso, abordaremos nesse capítulo como os AG podem contribuir, fisiologicamente, para a homeostase cutânea e à prática clínica dermatológica diária, quando empregados como cosmecêuticos.

► Os AG e suas funções

Ácidos graxos (AG) são ácidos carboxílicos que apresentam o grupo carboxila ($-\text{COOH}$) ligado a uma longa cadeia alquílica saturada ou insaturada. Variam em seu comprimento, de 4 a 36 átomos de carbono, e graus de insaturação. A nomenclatura desses compostos especifica o número de átomos de carbono da cadeia e o número de duplas ligações, ambos separados por dois pontos (por exemplo, ácido palmítico –C16:0). A posição de qualquer uma das ligações duplas é especificada por números na forma de sobrescritos apostos à letra grega delta (Δ). Assim, um AG com 20 carbonos e duas duplas, uma entre C9 e C10 e a outra entre C12 e C13, será C20:2(Δ).

Esses ácidos são componentes essenciais dos lipídios naturais e estão presentes nas membranas celulares, em maior quantidade no cérebro, no testículo e na pele, especialmente no estrato córneo. Estas membranas constituem-se, principalmente, por proteína e lipídios. Os últimos contêm uma porção hidrófila e outra hidrófoba, conferindo-lhes a denominação de *molécula anfipática*. Esta propriedade capacita os fosfolipídios a formarem membranas. Suas cabeças polares facilitam o contato com a água, enquanto suas caudas hidrocarbonadas (apolares) interagem umas com as outras, criando 3 tipos de agregados: as micelas, estruturas esféricas arranjadas; a bicamada, composta por dois folhetos de lipídios; e os lisossomos, que podem ser originados a partir da bicamada, estrutura instável, para formar uma esfera oca, a estrutura mais estável.

As três classes principais de lipídios de membrana são os fosfolipídios, glicolipídios e o colesterol.

- Os fosfolipídios são abundantes em todas as membranas biológicas. Uma molécula de fosfolipídio apresenta três tipos de componentes: 1 ou mais AG ligados a uma plata-

forma, 1 fosfato e 1 álcool unido ao fosfato. Os ácidos graxos formam a barreira hidrofóbica, enquanto o restante da molécula tem propriedades hidrofílicas. A plataforma sobre a qual os fosfolipídios são montados pode ser o glicerol, um álcool com 3 moléculas de carbono ou a esfingosina, um álcool mais complexo. Os fosfolipídios derivados do glicerol são os fosfoglicerídios e os ligados a um álcool mais complexo são as esfingomielinas. Nesta ligação, a amina da esfingosina liga-se a um AG por uma ligação amídica

- Glicolipídios são lipídios que contêm glicídios. O mais simples é chamado cerebrosídeo
- Colesterol é um lipídio com estrutura bem diferente daquela dos fosfolipídios. É um esteroide constituído por quatro anéis hidrocarbonados ligados entre si. Uma ponta hidrocarbonada está ligada em uma extremidade do esteroide e uma hidroxila na outra.

Com relação ao seu metabolismo, os ácidos graxos são degradados e parcialmente oxidados nas mitocôndrias no “ciclo do ácido graxo”. Em cada ciclo, ocorre a perda de dois átomos de carbono até que seja produzida uma molécula de acetil-CoA. Depois dos lipídios da dieta, a segunda maior fonte de AG é a biossíntese, na qual são produzidos a partir de moléculas menores que resultam do catabolismo dos carboidratos, de alguns aminoácidos e de outros AG. Essa reação acontece no citoplasma celular. Assim como perdem dois carbonos por ciclo no catabolismo, também são sintetizados durante o anabolismo pela contínua justaposição de unidades de dois carbonos, razão pela qual ocorrem naturalmente números pares de átomos de carbono em sua estrutura.

Os AG classificam-se em saturados (AGS) e insaturados (AGI). Os AGS são formados por cadeias de átomo de carbono ligados a hidrogênio, comumente encontrados na forma sólida e em produtos de origem animal. São exemplos deles: ácido palmítico (C16:0), ácido esteárico (C18:0) e ácido láurico (C12:0). Os AGI costumam ser encontrados na forma líquida (óleos) e em produtos de origem vegetal e são divididos em:

- Monoinsaturados: contêm apenas uma dupla ligação, por exemplo, o ácido oleico (C18:1)
- Poli-insaturados: contêm duas ou mais duplas ligações
- Eicosanoides: contemplam prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina e leucotrienos.

Os ácidos graxos poli-insaturados são representados pelo ácido alfa-linolênico (AAL) e pelo ácido linoleico (AL). O AAL é chamado de ômega 3 (ω -3) e o AL, de ômega 6 (ω -6), devido à sua dupla ligação estar no terceiro e sexto carbono a partir da extremidade oposta à hidroxila, respectivamente. Não podem ser sintetizados pelo organismo, necessitando ser adquiridos por meio da dieta. Por isso, AG essenciais.

Os derivados do ω -3 são o ácido eicopentaenoico (AEP) e ácido docosa-hexaenoico (ADH) e do ω -6, o ácido araquidônico (AA). Para suprir a demanda orgânica, devem estar em quantidades suficientes na alimentação e a concentração homeostática celular ideal do ω -6: ω -3 é de 3:1. Para que se atinja essa concentração, existem alguns mecanismos:

- Ingestão alimentar: o aporte na dieta de ω -6 é, aproximadamente, 10X acima de ω -3 e, no processo de preparação do alimento, como o cozimento, grande parte do ω -3 é perdido

- **Competição enzimática:** as duas classes de ácidos graxos dependem da mesma enzima para a produção de seus derivados. Devido à abundância de ω -6 na dieta, AEP e ADH são minimamente produzidos
- **Ineficiência enzimática:** as enzimas Δ -5 e Δ -6 desaturases, responsáveis pela produção dos derivados do ω -6 e ω -3; graças às suas ineficiências apenas 5 a 10% do ácido AAL são convertidos a AEP e 1% a ADH.

A partir disso, pode-se concluir que uma dieta rica em ácidos graxos ω -3 é necessária para que haja um balanço na concentração de ω -3 e ω -6. Encontra-se o AL em folhas de vegetais verdes, semente de linho, nozes, soja e óleo de canola. O AAL é encontrado em óleo de açafrão, semente de uva, papoula, girassol, milho, germe de trigo, algodão e soja. Obtêm-se seus derivados, AEP e ADH, no leite materno e óleos de peixe de água fria, como salmão, sardinha, arenque, cavala e alguns tipos de truta.

O ácido graxo poli-insaturado mais abundante na pele humana é o AL. Evidências mostram que esteja envolvido na manutenção da barreira de água da epiderme e sua ruptura é uma das maiores consequências da deficiência cutânea de AG essencial. O ácido araquidônico (AA) é o segundo AG essencial mais encontrado na pele, correspondendo entre 6 e 10% do total dos AG essenciais. Sua função depende bastante de seus metabólitos ativos, as prostaglandinas e lipoxinas. O metabolismo dos AG essenciais, na maioria dos tecidos, relaciona-se com uma sequência controlada por enzimas (Figura 32.1).

Os ácidos graxos de cadeia curta AL e AAL são precursores da biossíntese dos ácidos graxos de cadeia longa. Esta sequência de eventos envolve a ação de enzimas em que dois átomos de hidrogênio são removidos para criar uma dupla ligação e, depois, pela adição de dois átomos de carbono do metabolismo da glicose, a fim de alongar a cadeia do ácido graxo. Todos os eicosanoides são derivados do AA ($C_{20:4\Delta}$). São divididos em três classes: das prostaglandinas (PG), do tromboxano (TX) e dos leucotrienos (Figura 32.2).

As PG contém 1 anel com cinco carbonos derivados da cadeia do AA. Seu nome remete à próstata, de cujo tecido foram isoladas pela primeira vez por Samuelsson e Bergström. Apresentam dois grupos, a PG-E, solúvel em éter, e a PG-F, solúvel em tampão fosfato. Cada grupo contém numerosos subtipos. Agem em vários tecidos, regulando a síntese da molécula mensageira intracelular 3', 5'-AMP-cíclico (cAMP).

O TX é formado por 1 anel de seis membros, contendo um grupo éster. São produzidos pelas plaquetas e atuam na formação de coágulos sanguíneos e na redução do fluxo de sangue ao sítio do coágulo.

Os leucotrienos, encontrados inicialmente em leucócitos, têm três ligações duplas conjugadas. São poderosos sinalizadores biológicos.

■ AG e a pele

O estrato córneo é formado pelos corneócitos e por uma barreira de permeabilidade essencialmente formada por

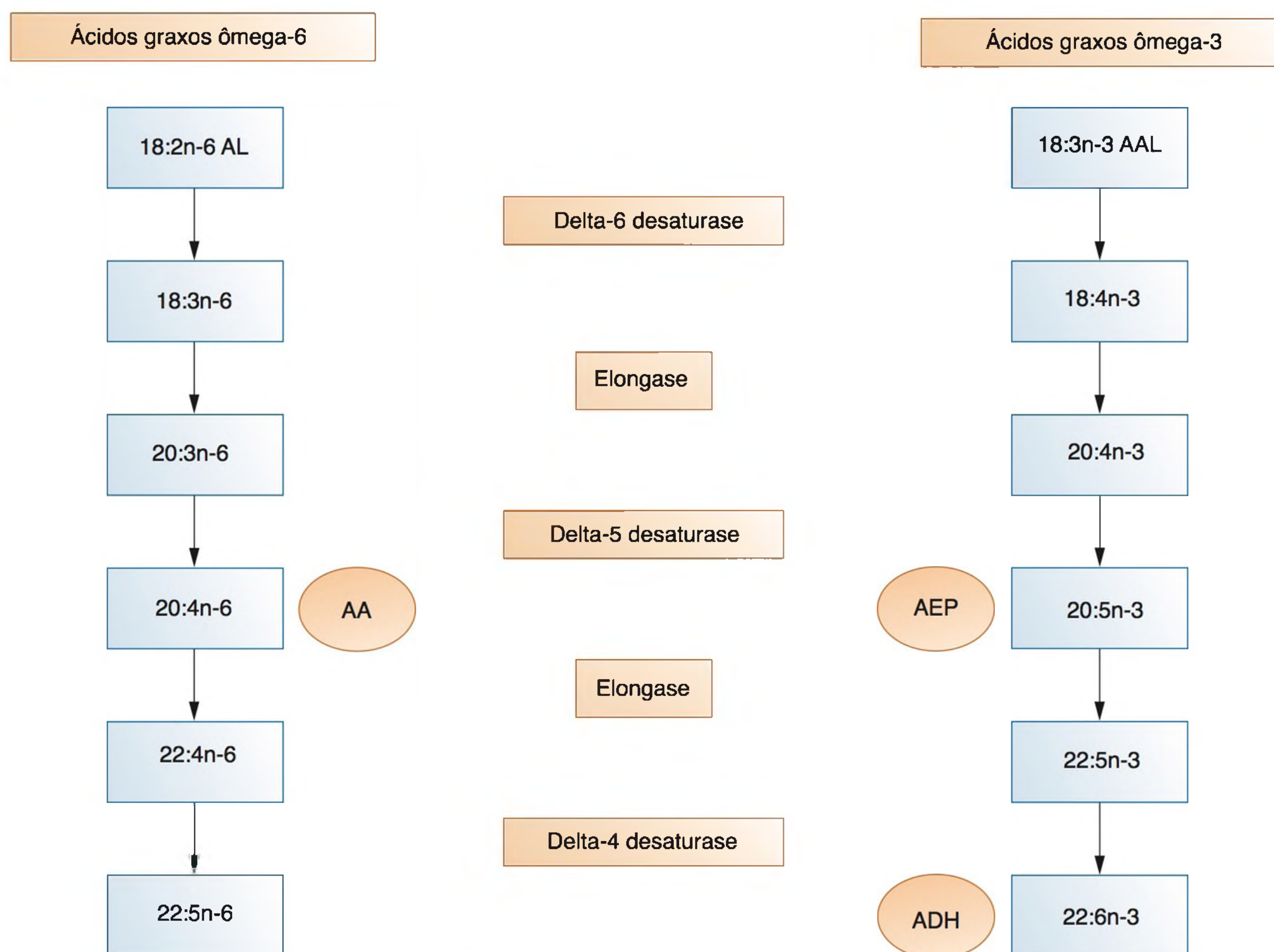


Figura 32.1 Metabolismo dos AG essenciais.

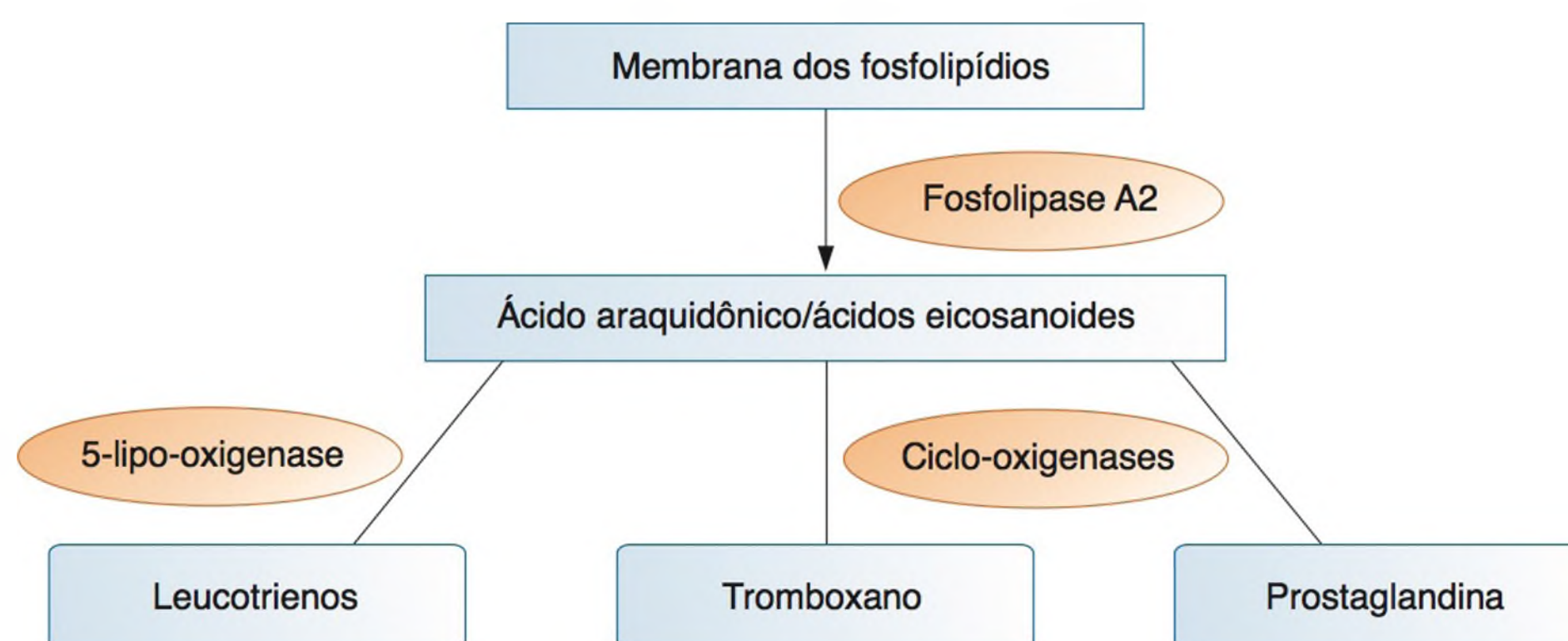


Figura 32.2 Metabolismo eicosanoide orgânico.

três componentes: matriz lipídica extracelular, envelope corneificado e fibrilas de queratina agregadas pela filagrina. A matriz lipídica extracelular é composta, em média, por 50% de ceramidas, 25 a 27% de colesterol, 10 a 15% de ácidos graxos livres (AGL), principalmente o palmítico e o oleico, e o restante em sulfato e ésteres de colesterol.

A ceramida é a molécula-base dos esfingolipídios, formada por um ácido graxo de cadeia longa, unido a uma ligação amida, sendo componente essencial para a organização lamelar da barreira. Das nove classes das ceramidas, as acilceramidas, ou ceramidas 1, 4 e 7, são compostos únicos da epiderme. O colesterol promove a interligação das diferentes espécies lipídicas. Já os AGL da epiderme são compostos predominantemente por espécies saturadas, de cadeias muito longas, com 18 ou mais átomos de carbono. Uma diminuição na concentração de qualquer uma dessas espécies lipídicas prejudica a integridade da barreira.

Na parte superior dos estratos espinhoso e granular, lipídios, enzimas e peptídios antimicrobianos são acondicionados em corpos lamelares e sua extrusão para o espaço extracelular sinaliza o *cross-linking* das proteínas loricrina e involucrina do envelope corneificado pela transglutaminase. A matriz extracelular recobre estas proteínas, criando uma forte lamela impermeável à água. Defeitos na barreira de permeabilidade ocorrem caso haja mutações nas proteínas e enzimas importantes neste processo ou quando há níveis reduzidos dos lipídios.

AG monoinsaturados e saturados são sintetizados na epiderme. Estudos mostram que os ácidos graxos obtidos pela dieta são enviados ao estrato córneo. Existem proteínas transportadoras de AG presentes nos queratinócitos e são mais seletivas para poli-insaturados do que monoinsaturados. Quando a dieta é pobre em poli-insaturados, o ácido oleico toma seu lugar, resultando em aparência e permeabilidade anormais do estrato córneo, com aumento na perda de água transepidérmica.

■ AG e a prática dermatológica clínica

AG e cicatrização

As úlceras de pressão (UP) constituem um problema de saúde que afeta todos os níveis assistenciais. Dentre as estratégias para sua abordagem, existe um consenso geral quanto à importância das atividades de prevenção e a dimensão do custo-benefício delas, assim como a reversão das lesões em estágio inicial.

É importante destacar que uma das principais funções da pele é servir de barreira contra a perda excessiva de água. Aumento da perda transepidérmica de água e descamação e hiperplasia da epiderme são sinais de déficit de ácidos graxos essenciais. Com o aumento da idade, as características da pele e sua capacidade de resistência frente a agressões externas diminuem e, segundo alguns autores, isto é motivado por alterações nos lipídios que compõem a camada córnea. A aplicação tópica de produtos, como o AL, melhora a função de barreira da pele e reduz a descamação e a hiperproliferação epidérmicas.

Cuidados com a pele utilizando produtos oleosos é uma medida iniciada há muito tempo pelo homem, existindo referência acerca da utilização de óleos essenciais datando de 3.000 anos a.C. Produtos com AGH são utilizados para prevenção de úlceras de diversas etiologias, especialmente as úlceras de pressão e venosa. Tais produtos são facilmente absorvidos pela pele, aumentando a coesão entre os corneócitos e limitando, assim, a perda de água transepidérmica e descamação da pele. AGH são precursores metabólicos do AA e das PG na epiderme. Eles promovem a restauração e a manutenção do filme hidrolipídico da pele e a vasodilatação capilar, melhoram a coesão celular e atuam na divisão celular e na diferenciação epidérmica.

Em 1995, começou-se comercializar, na Espanha, uma solução de ácidos graxos hiperoxigenados (AGH), rica em ácido graxos essenciais (60% de AL), apresentada na forma de óleo ligeiramente viscoso. Os AGH começaram a ser utilizados como medida de prevenção de UP e tratamento das lesões no estágio inicial, estabelecendo aplicação nas áreas de risco, para prevenção, 2 vezes/dia e, quando as UP já evoluíam para cura, AGH eram aplicados 3 vezes/dia, sempre sem massagear, pois a pressão e a fricção podem ocasionar a UP. Os resultados clínicos da aplicação dos AGH foram muito animadores.

Inicialmente, a utilização dos AGH foi descrita para prevenção de úlceras de estase e venosa. Lázaro-Martínez *et al.* analisaram as alterações na pele de pacientes com síndrome do pé diabético; aplicou-se um produto com AGH e, pela medição de oxigênio, demonstrou-se que a aplicação de AGH foi associada à melhora da oxigenação tecidual nos primeiros 30 dias da aplicação, a qual se manteve normal após este período.

AG e barreira cutânea

A pele humana não é apenas uma barreira hidrofóbica inerte, mas, sim, uma barreira bastante seletiva e permeável. A função de barreira da pele está principalmente localizada na

camada córnea. Acredita-se que a regulação da propriedade de barreira da pele reside na composição dos lipídios do estrato córneo, que ocupam o espaço intercelular entre corneócitos.

Os ácidos graxos, importantes componentes dos lipídios da pele, têm a capacidade de modular a barreira cutânea. Os lipídios da camada córnea surgem de grânulos lamelares da camada espinhosa, por meio de queratinócitos granulares, e formam múltiplas camadas lipídicas no espaço intercelular, sendo considerados responsáveis pela função de barreira de água da pele dos mamíferos. Os lipídios da camada córnea são conhecidos por serem compostos, principalmente, por esfingolipídios, ácidos graxos livres e colesterol. Embora a ultraestrutura e a bioquímica do estrato córneo e dos grânulos lamelares terem sido amplamente estudadas, ainda não se esclareceu a regulação da síntese de lipídios na epiderme.

Com relação ao metabolismo dos AG, proteínas cutâneas de ligação de ácidos graxos (C-FABP) foram recém-descobertas a partir de pele de rato. Este novo membro da família FABP vincula os ácidos graxos de cadeia longa, como os outros membros da família FABP. Estes têm a função não só no transporte intracelular de ácidos graxos, mas também na síntese de ácidos graxos no fígado de ratos. Portanto, há uma possibilidade de que as C-FABP estejam relacionadas com a síntese de ácidos graxos necessários, constituindo uma barreira de água na pele. Por outro lado, estudos anteriores mostraram que distúrbios nessa barreira, provocados por cetona ou deficiência de AG essenciais, podem estimular a síntese de lipídios epidérmicos.

Sabe-se que a mudança no grau de saturação de AG na composição lipídica da pele tem influência direta sobre a estrutura da bicamada lipídica. O defeito na função de barreira da pele ocorre nos indivíduos com deficiência de AG essenciais, prova de que a presença dos AG nos lipídios intercelulares é importante para a formação da barreira normal. Todos os AG essenciais conhecidos até agora são insaturados; no entanto, cerca de 50% dos ácidos graxos livres no estrato córneo são de cadeia linear, os saturados. Aparentemente, a proporção de AGS e AGI é relevante para a formação de uma barreira cutânea eficaz. Estudos sugerem que o aumento da perda de água transepidérmica estimula por si só a expressão de C-FABP, levando à ativação do metabolismo do ácido graxo.

AG essenciais e radiação UV

A radiação ultravioleta (UV) solar é reconhecida há vários anos como causa de muitos efeitos adversos na pele de seres humanos, como eritema, hiperplasia, imunossupressão, envelhecimento prematuro e desenvolvimento e progressão de câncer. A radiação UV varia no nível de energia, que vai de comprimento de onda curto a longo, inserindo-se na pele de acordo com este, interagindo com diferentes células que estão localizadas em profundidades distintas.

Teoricamente, a suplementação com ômega-3 é benéfica em uma série de condições inflamatórias, como artrite reumatoide e psoríase. Esses ácidos graxos têm muitas propriedades que podem contribuir para a redução da queimadura solar, resposta inflamatória aguda da pele à radiação UV. O mecanismo ocorre pela redução de citocinas pró-inflamatórias, IL-1 β e TNF- α , no sangue periférico. Reduzem também a IL-6 (aumento provocado pelo UVB).

Muitas citocinas pró-inflamatórias e imunomoduladoras são formadas após a exposição à radiação UVB (IL-1, IL-6 e IL-8 e TNF- α) e têm papéis interligados:

- TNF: adesão de moléculas de expressão e migração de células de Langerhans

- IL-8: induz infiltrado inflamatório
- IL-1: atua como um quimioatraente, estimulando TNF- α e aumentando a síntese de prostaglandinas pelos queratinócitos
- PGE-2: importante mediador de eritema na resposta da queimadura humana.

Pesquisas apresentaram a participação dos ácidos graxos diretamente como agentes protetores da inflamação pós-UV:

- Relatos demonstraram que o ômega-3 compete com o ômega-6 como substrato para ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, resultando na síntese de PG e leucotrienos menos ativos
- Os níveis de PGE-2 provocados por UVB foram reduzidos após suplementação com ômega-3 na cultura de queratinócitos
- Em estudos *in vivo*, os níveis cutâneos de PGE-2 foram reduzidos após a suplementação com ômega-3 em camundongos e em doentes com erupção polimorfa à luz.

A suplementação dietética com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 é uma alternativa mais segura à indometacina ou a outros anti-inflamatórios não esteroides, para a redução de efeitos agudos da radiação UVB sobre a pele. Em vista do envolvimento conhecido da PGE-2 na mediação de fotoimunossupressão, é concebível que a suplementação a longo prazo também proteja contra fotocarcinogênese nos seres humanos.

Nutracêuticos de caráter adjuvante na fotoproteção tornaram-se mais relevantes para grande parte da população no cuidado preventivo do câncer da pele. Usar compostos ativos que auxiliam mecanismos próprios de defesa cutâneos ou inibem os processos patológicos na pele fotodanificada é algo bastante desejável. Antioxidantes tópicos e sistêmicos, enzimas de reparo de DNA e alguns extratos de plantas provaram proteger a pele contra os diversos modelos de dano UV-induzido.

Em estudo *ex vivo* com pele humana, demonstrou-se o potencial fotoprotetor e anti-inflamatório de alcoóis graxos poli-hidroxilados, extraídos da *Persia gratissima* (abacate). Estes exerceram um efeito protetor cutâneo, aumentando a viabilidade celular, diminuindo a secreção de IL-6 e PGE-2 e reforçando o reparo do DNA, reduzindo, assim, os danos celulares ocasionados pelos raios UV.

AG essenciais e dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória da pele, de maior incidência, clinicamente caracterizada por frequentes reexacerbações de lesões cutâneas eczematosas, comprometendo, principalmente, face, pescoço e dobras flexurais dos membros. A patogênese da dermatite atópica é complexa e envolve fatores genéticos, ambientais, psicossociais e, sobretudo, imunológicos. A imunopatogênese da dermatite atópica é melhor descrita como uma reação anormal das células T mediada por citocinas, que é dirigida contra alérgenos inalantes.

Segundo estudo de Billmann-Eberwein *et al.* (2002), foi demonstrado que o pré-tratamento de pele não lesada com um emoliente rico em AG preveniu significativamente, ou pelo menos diminuiu, a reação do *patch test* de atopia em pacientes com eczema atópico. A observação atual, assim, indica que a abordagem terapêutica tópica com produto à base de AG tem efeito profilático em pacientes com dermatite atópica, pois previne ou diminui o desenvolvimento de eczema atópico. Além disso, é evidentemente útil na fase aguda da doença.

O mecanismo preciso pelo qual emolientes ricos em AG exercem efeito profilático é, ainda, desconhecido. Essa abordagem interfere no desenvolvimento de eczema atópico em um estágio muito inicial, impedindo o desenvolvimento da resposta inflamatória inicial mediada por Th-2.

Ainda com relação à barreira cutânea, foram encontrados defeitos na filagrina em doentes com DA. A filagrina é essencial para a agregação dos filamentos de queratina na camada córnea e pelo fornecimento dos derivados de ácido necessários para ativar a produção de ceramidas. Nem todos os pacientes com DA têm defeitos genéticos na filagrina. Com a complexidade e a orquestração de precursores e de enzimas necessárias para uma barreira efetiva, outros erros de superfície são suscetíveis. Além disso, embora uma barreira incompetente na DA predisponha a invasão do antígeno por continuidade, bem como predisponha à inflamação, os pacientes com ictiose vulgar, com defeitos herdados na filagrina, por exemplo, não mantêm o mesmo grau de inflamação, favorecendo defeitos na imunidade na DA também. A IL-4 e a IL-13, conhecidas como citocinas patogênicas na DA, têm reduzido a expressão do gene da filagrina em cultura de queratinócitos.

Lipídios e outros tratamentos nutricionais podem contribuir para facilitar a maturação da permeabilidade da barreira e reduzir o risco de agudização da DA. A modulação nutricional dos mamíferos começa já durante a gestação, assim como o risco para a DA. Os baixos níveis do ácido araquidônico no sangue do cordão umbilical têm sido associados ao risco dessa dermatose. Uma relação inversa foi encontrada entre os AG *trans* e as concentrações de ácido araquidônico e ácido docosaenoico no soro do recém-nato. Os níveis de ácido araquidônico correlacionam-se positivamente com idade gestacional. Reduzir a ingestão de ácidos graxos *trans* durante a gravidez pode ajudar a diminuir o risco da DA, com consequente aumento da concentração de ácido araquidônico no soro infantil. Um período gestacional maior, provavelmente, também dá à epiderme mais tempo para amadurecer, diminuindo as chances de invasão microbiana.

Muitos tratamentos atuais para a DA são eficazes na redução da inflamação e na melhora da textura da pele, mas eles também dificultam a maturação da barreira cutânea, criando um ciclo da doença. Por exemplo, banhos com soluções antisépticas, ou os chamados “banhos de água sanitária” (*bleach baths*), embora úteis na redução da carga de *Staphylococcus aureus* na superfície da pele, certamente impedem a síntese tanto da esfingomielinase quanto da β -glucocerebrosidase, que exigem um pH ácido na produção de ceramidas. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* produtoras de ceramidase reduz, igualmente, os níveis de ceramidas em alguns pacientes.

Compreensivelmente, uma mistura de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, portanto, é muito eficaz no tratamento de lesões atópicas graves. Estas preparações tópicas, junto com o aumento do consumo alimentar de AG benéficos, como AL e ácido gamalinolênico (GLA), em conjunto com outras modalidades nutricionais mencionadas na Tabela 32.1, mantêm um ambiente ácido do estrato córneo, benéfico para a DA. Por exemplo, em uma análise de 2006, encontrou-se que a suplementação oral com ceramida melhorou os sintomas cutâneos e as reações alérgicas em crianças atópicas, quando administrada na dose de 1,8 g/dia durante 2 semanas. O germen de trigo também contém precursores de ceramida, mas a natureza alérgica do substrato pode limitar sua utilidade em alguns pacientes. O uso de gorduras ω -3 na gravidez tem sido

Tabela 32.1 Agentes nutricionais que estimulam a síntese de ceramida.

Nutriente	Efeito
Niacinamida	Promove síntese de glicosilceramida, esfingomielina, AG e colesterol, em estudo a partir de ceratinócitos <i>in vitro</i> ; aplicação tópica melhora o limiar de dor em pacientes com peles sensíveis; ligante PPAR (<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>); e regula expressão de involucrina e filagrina nos queratinócitos.
Ácido α -lipoico e N-acetilcisteína	Fortes antioxidantes que estimulam geração a ceramida <i>in vitro</i> .
Ácido ascórbico	Estimula PKC (<i>Protein Kinase C</i>) e aumenta a síntese de subespécies de ceramida.
Ácido L-lático	Alfa-hidroxiácido capaz de estimular a síntese de lipídios e promover descamação de corneócito; serve como um precursor de lipídio, doando acetato ou fornecendo NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo desidrogenase).

examinado, de modo que a suplementação com óleo de peixe durante a gestação foi associado a melhora clínica da DA do recém-nato.

Nutrição precoce é muito importante para o desenvolvimento infantil, especialmente para o desenvolvimento do sistema imunológico. Na verdade, a densidade do timo dos bebês amamentados é quase o dobro do de crianças que recebem fórmula láctea comercial. Muitos estudos comprovam que a amamentação tem efeito protetor sobre o desenvolvimento da DA. Mais uma vez, este é, provavelmente, reflexo da nutrição materna, pois houve aumento da incidência da DA em crianças consumindo leite materno rico em gordura saturada e pobre em gordura ω -3. Isso defende a importância do DHA (ácido docosaenoico) e EPA (ácido eicosenoico) no início da vida. Este reconhecimento levou a FDA (Food and Drug Administration), nos EUA, a incluir os ácidos graxos de cadeia longa, DHA e ácido araquidônico, em preparações infantis. O leite materno contém também outros fatores que protegem contra a DA, como o fator de crescimento epidérmico, que estimula o crescimento e a migração de queratinócitos.

Devido à natureza crônica dessa frequente doença inflamatória da pele e à falta de um tratamento curativo, haverá uma demanda crescente pela avaliação de estratégias de tratamento profilático do eczema atópico em um futuro próximo.

AG essenciais e câncer cutâneo

Embora numerosos estudos em animais indiquem que níveis elevados de gordura na dieta reduzem o tempo entre a exposição aos raios UV e o aparecimento do tumor, afetando a fase de promoção da carcinogênese da radiação UV e aumentando o número de tumores, poucos são os estudos em humanos. O ácido araquidônico e seus metabólitos provocam inflamação e promovem a formação de tumores na pele de ratos; os inibidores da cascata do ácido araquidônico, por outro lado, evitam a incidência de tumores.

Em estudos experimentais animais, várias são as evidências dos AG na carcinogênese cutânea:

- AG do tipo ômega-3 da dieta inibem a ação carcinogênica da radiação UV (RUV), que conta tanto com o aumento do período de latência do tumor quanto com a redução da multiplicação tumoral; níveis equivalentes de AG do tipo ômega-6 aumentam a expressão carcinogênica da RUV

- AG do tipo ômega-3 na dieta reduz, drasticamente, os níveis de PGE-2 pró-inflamatória e imunossupressora na pele e no plasma de ratos; os AG do tipo ômega-6 da dieta aumentam os níveis de PGE-2
- AG do tipo ômega-3 da dieta reduz significativamente a resposta inflamatória e sustenta ou aumenta a resposta imune tipo hipersensibilidade tardia, em ratos, quando comparado com nível de ômega-6 equivalente na dieta
- Ácido graxo do tipo ômega-3 suplementar aumenta significativamente o limiar de eritema mediado pela RUV em humanos.

Um estudo de intervenção por Black *et al.* mostrou redução na ocorrência de queratoses actínicas e cânceres de pele não melanoma nos participantes randomizados para dieta de baixo teor de gorduras isocalóricas. Observou-se que participantes que consumiam maiores porcentagens de energia na dieta de origem lipídica pareceram ter um risco maior para o carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo. Nesse mesmo estudo, o risco reduzido de CEC cutâneo foi associado ao maior aporte dietético de AG do tipo ômega-3.

O perfil de AG da membrana eritrocitária remete à ingestão de macronutrientes na dieta e às interações entre ingestão alimentar e alterações endócrinas. Um estudo caso-controle de base populacional na região sudeste do Arizona foi realizado para testar a hipótese de que níveis mais baixos do ácido araquidônico na membrana eritrocitária foram associados à redução do risco de CEC cutâneo; também investigaram-se as associações entre outros AG na membrana do eritrócito e o risco de CEC cutâneo. Níveis elevados de ácido araquidônico nas membranas dos eritrócitos foram associados a maior risco de CEC. Em contraste, o aumento de proporção de ácidos palmítico e palmitoleico foram associados a risco reduzido de CEC. Estes achados corroboram a hipótese de que modificações no metabolismo do ácido araquidônico estão envolvidas na promoção para CEC cutâneo em humanos. Não é claro, no entanto, se as associações são unicamente devido às alterações no metabolismo do ácido araquidônico ou se o ácido palmítico e seus correspondentes AGs alteraram o risco de CEC por intermédio de outros mecanismos.

Muitos consideram que o EPA e o DHA sejam importantes terapias adjuvantes para muitas doenças malignas. Um estudo demonstrou que os indivíduos suplementados com 4 g/dia de EPA apresentaram um aumento no limiar de queimadura. Além disso, em estudo observacional de 20 anos dos índios Inuit, um povo conhecido pelo grande consumo de peixe, alimento rico em ômega-3, relataram-se baixas taxas de melanoma e câncer de pele não melanoma. O DHA e o EPA têm despertado o interesse das pesquisas oncológicas, por seu possível efeito protetor sobre câncer colorretal e sua capacidade de potencializar o efeito de quimioterápicos. Eles mostraram ter efeito pró-apoptótico em células de câncer colorretal por ativação das cascatas de caspases intrínsecas e extrínsecas.

Estratégias primárias de prevenção de câncer de pele têm se centrado em mudanças no comportamento para minimizar a exposição aos raios UV, porém outras estratégias são necessárias. Modificações dietéticas e de estilo de vida que reduzem significativamente a morbidade e mortalidade de câncer merecem atenção e esclarecimento.

Devido a evidências promissoras a partir de pesquisas com animais, resultados favoráveis de estudos de hipersensibili-

dade, influência do AG do tipo ômega-3 nos ciclos metabólicos da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase e biomarcadores de câncer em humanos, é importante que o potencial destes AG como agentes preventivos do câncer de pele não melanoma seja totalmente explorado. Isso seria alcançado de modo mais eficaz por meio de ensaios de intervenção direta em populações com alto, mas conhecido, risco de desenvolver câncer de pele não melanoma, de maneira que a redução na porcentagem de caloria consumida em forma de gordura tem influenciado o câncer de pele não melanoma em pacientes com tal tendência.

AG essenciais e envelhecimento da pele

O envelhecimento cutâneo pode incitar lipídios epidérmicos e a composição dos AGL, os quais podem, como círculo vicioso, alterar ainda mais as funções fisiológicas cutâneas envolvidas no processo de envelhecimento.

Durante estudo recente, investigou-se a alteração da composição de AG na epiderme pelo processo de envelhecimento intrínseco e a exposição à radiação UV na pele humana *in vivo*. Observou-se que o ácido 11,14,17-eicosatrienoico (ETA), poli-insaturados ômega-3, foi significativamente maior na epiderme humana fotoenvelhecida e também na pele bem irradiada por UV, enquanto ele estava significativamente reduzido na pele com predomínio do envelhecimento intrínseco.

O aumento do conteúdo do ETA na epiderme da pele humana fotoenvelhecida e exposta à radiação aguda com UV está associado ao aumento da expressão de elongase humana-1 e fosfodiesterase-A2 cálcio-independente. Pode-se, com isso, demonstrar que o ETA evitou a expressão da MMP-1 após a irradiação UV, e que a inibição da síntese do ETA utilizando, por exemplo, EPTC (S-etil-dipropiltiocarbamato), que inibe a elongase, aumentou a expressão de MMP-1 (promotora da degradação de proteínas extracelulares desencadeadas pelos raios UV), contribuindo para o fotoenvelhecimento da pele humana. Sendo assim, esses resultados sugerem que os raios UV elevam os níveis de ETA, em um mecanismo endógeno cutâneo fotoprotetor.

■ AG e funções farmacêuticas

AG essenciais como agentes de permeação

Os AG têm recebido bastante atenção como promotores de permeação. Essa classe de promotores apresenta a vantagem de ser um componente endógeno da pele humana. Podem diferir em alguns aspectos: comprimento da cadeia, características das ligações duplas (posição, número e configuração espacial) e substituintes de ramificação da estrutura; estas variações influenciam os seus efeitos como promotores de penetração da pele.

Os AG são capazes de se inserir entre as caudas hidrofóbicas do estrato da bicamada lipídica, perturbando suas configurações, aumentando sua fluidez e, posteriormente, diminuindo a resistência a permeantes. Sabendo que a pele atua como barreira natural para substâncias estranhas, a maioria das substâncias penetra na pele em concentrações extremamente baixas, sem qualquer reforço na penetração. Os AG são promotores de absorção bem estabelecidos, usados para melhorar a penetração de fármacos e cosmecêuticos, pelo estrato córneo (EC). Dos AG, o ácido oleico e o AL, por exemplo, têm ganhado destaque de eficácia clínica nesta função.

Acredita-se que a capacidade dos AG de penetrar estas substâncias pela pele se deve a vários mecanismos possíveis, os quais são descritos a seguir:

- Redução da resistência da pele como barreira de permeabilidade
- Aumento do particionamento da substância pelo veículo rico em AG, pois forma um par de íons mais lipofílico entre os AG e os princípios ativos
- Aumento do transporte de solventes através da pele
- Alterações físicas nos lipídios EC pelo AG
- Formação de pares iônicos pela adição de propilenoglicol, o que é visto quando se usa AG de cadeia longa (os que desempenham melhor esta função de permeação), como C12, C14 e C18, pois estes têm maior afinidade com os lipídios de membrana, são capazes de romper bicamadas lipídicas significativamente, aumentar a lipofilicidade de outros compostos ativos e retardar a penetração da substância através da pele
- Otimização da permeação de substâncias de caráter lipofílico (por vias intercelular corneocítica e queratinocítica), tornando-as rapidamente permeáveis, características das substâncias hidrofílicas (por vias transcelular corneocítica e queratinocítica).

Embora os ácidos graxos sejam bastante utilizados como promotores de absorção, a escolha de um AG ótimo dependerá da substância ativa que se quer penetrar, bem como o solvente.

■ AG e funções farmacêuticas

Os AG têm importantes funções em nossa pele. Com base nestas características fisiológicas, cientistas têm buscado uma excelência clínica, para os mais diversos fins, da utilização de tal categoria de substâncias, tanto por via de administração sistêmica quanto pela tópica, não só no tocante à prevenção de várias condições nosológicas, mas, também, na otimização do uso de outras substâncias de caráter clínico desejado. Muita ciência ainda está por vir, porém já temos, com certeza, que esta classe de substâncias tem seu papel assegurado no mundo de produtos que tem a pele como objetivo clínico.

► Bibliografia

- Andega S, Kanikkannan N, Singh M. Comparison of the effect of fatty alcohols on the permeation of melatonin between porcine and human skin. *J Control Release*. 2001 Nov 9; 77(1-2):17-25.
- Arts MT, Browman HI, Jokinen IE, Skiftesvik AB. Effects of UV radiation and diet on polyunsaturated fatty acids in the skin, ocular tissue and dorsal muscle of atlantic salmon (*salmo salar*) held in outdoor rearing tanks. *Photochemistry and Photobiology*. 2010;86:909-919.
- Bayerle-Eder M, Polska E, Kopf A, Roden M, Waldhausl W, Pleiner H *et al*. Free fatty acids exert a greater effect on ocular and skin blood flow than triglycerides in healthy subjects. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004; 34:519-526.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Bioquímica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 331-352.
- Billmann-Eberwein C, Rippke F, Ruzicka T, Krutmann J. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002; 15:100-104.
- Black HS, Rhodes LE. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 2006; 30:224-232.
- Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1913-1921.
- Brosche T, Platt D. Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2000; 30:139-150.
- Dhaunsi GS, Al-Essa M, Muawad W, Srivastava B, Rashwan N. Very-long-chain fatty acids activate lysosomal hydrolases in neonatal human skin tissue. *Medical Principles and Practice*. 2005; 14:92-97.
- Djouadi F, Bonnefont J, Thuillier L, Droin V, Khadom N, Munnich A *et al*. Correction of fatty acid oxidation in carnitine palmitoyl transferase 2 – deficient cultured skin fibroblasts by bezafibrate. *Pediatric Research*. 2003; 54:446-451.
- Fang JY, Chiu HC, Wu JT, Chiang YR, Hsu SH. Fatty acids in *Botryococcus braunii* accelerate topical delivery of flurbiprofen into and across skin. *Int J Pharm*. 2004; 276(1-2):163-73.
- Finn RD, McLaughlin LA, Hughes C, Song C, Henderson CJ, Wolf R. Cytochrome b5 null mouse: a new model for studying inherited skin disorders and the role of unsaturated fatty acids in normal homeostasis. *Transgenic Res*. 2010.
- Fujii M, Hori N, Shiozawa K, Wakabayashi K, Kawahara E, Matsumoto M. Effect of fatty acid Esters on permeation of ketoprofen through hairless rat skin. *Int J Pharm*. 2000 Sep 15;205(1-2):117-25.
- Gómez TS, Martínez MB, Silva RM, López JR, Torra i Bou J-E. Los ácidos grasos hiperoxigenados en la prevención de UPP y el tratamiento de lesiones de estadio I. *Rev ROL Enf*. 2001; 24(9):578-582.
- Harris RB, Foote JA, Hakim IA *et al*. Fatty Acid Composition of Red Blood Cell Membranes and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:906-912.
- Heard CM, Gallagher SJ, Harwood J, Maguire PB. The *in vitro* delivery of NSAIDs across skin was in proportion to the delivery of essential fatty acids in the vehicle—evidence that solutes permeate skin associated with their solvation cages? *Int J Pharm*. 2003; Aug 11;261(1-2):165-9.
- Hunt MC, Ruiter J, Mooyer P, Roermond CWT, Ofman R, Ilst L *et al*. Identification of fatty acid oxidation disorder patients with lowered acyl-CoA thioesterase activity in human skin fibroblasts. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005; 35:38-46.
- Ip WC, Hammond JW, Wilcken B. Neonatal multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: essentially absent fatty acid oxidation activity in proband but normal activity in parental cultured skin fibroblasts. *J Inher Metab Dis*. 1996; 19:379-380.
- Jakobs BS, Wanders RJA. Impaired peroxisomal fatty acid oxidation in human skin fibroblasts with a mitochondrial acylcarnitine/carnitine translocase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1996; 19:185-187.
- Jia Zhenzhen, Moulson CL, Pei Z, Miner JH, Watkins PA. Fatty acid transport protein 4 is the principal very long chain fatty acyl-CoA synthetase in skin fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; pp. 20.573-20.583.
- Kandimalla K, Kanikkannan N, Andega S, Singh M. Effect of Fatty acids on the Permeation of Melatonin across Rat and Pig Skin In-vitro and on the Transepidermal Water Loss in Rats In-vivo. *J Pharm Pharmacol*. 1999; 51: 783-790.
- Kim EJ, Jin X-J, Kim YK, Oh IK, Kim JE, Park C-H *et al*. UV decreases the synthesis of fatty acids and triglycerides in the epidermis of human skin *in vivo*, contributing to development of skin photoaging. *Journal of Dermatological Science*. 2010; 57:19-26.
- Kim EJ, Kim M-K, Jin X-J, Oh J-H, Kim JE, Chung JH. Skin aging and photoaging alter fatty acids composition, including 11,14,17-eicosatrienoic acid, in the epidermis of human skin. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:980-3.
- Kim MJ, Doh HJ, Choi MK, Chung SK, Shim CK *et al*. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids. *Drug delivery*. 2008; 15:373-379.
- Kuijpers AL, Bergers M, Siegenthaler G, Zeeuwen PL, Kerkhof PC *et al*. Skin-derived antileukoproteinase (SKALP) and epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP): Two novel markers of the psoriatic phenotype that respond differentially to topical steroid. *Acts Derm Venereol*. 1997; 77:14-19.
- Kusakari Y, Ogawa E, Owada Y, Kitanaka N, Watanabe H, Kimura M *et al*. Decreased keratinocyte motility in skin wound on mice lacking the epidermal fatty acid binding protein gene. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2006; 284:183-188.
- Lázaro-Martínez JL, Sánchez-Ríos JP, García-Morales E, Cecilia-Matilla A, Segovia-Gómez T. Increased transcutaneous oxygen tension in the skin dorsum over foot in patients with diabetic foot disease in response to the topical use of an emulsion of hyperoxygenated fatty acids. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2009; 8(4):187-193.
- Lee L, DeBono CA, Campagna DR, Young DC, Moody DB, Fleming MD. Loss of the Acyl-CoA binding protein (Acbp) results in fatty acid metabolism abnormalities in mouse hair and skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 127:16-23.

- Li W, Sandhoff R, Kono M, Zerfas P, Hoffmann V, Ding BC-H *et al.* Depletion of ceramides with very long chain fatty acids causes defective skin permeability barrier function, and neonatal lethality in ELOVL4 deficient mice. *Int J Biol Sci.* 2007; 3(2):120-128.
- Matsumoto K, Sato T, Oka S, Orba Y, Sawa H, Kabayama K *et al.* Triglyceride accumulation and altered composition of triglyceride-associated fatty acids in the skin of tenascin-X-deficient mice. *Genes to cells.* 2004; 9:737-748.
- McCusker MM, MD, Grant-Kels JM, MD. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω -6 and ω -3 fatty acids. *Clin Dermatol.* 2010; 28:440-451.
- McMahon A, Butovich IA, Mata NL, Klein M, Ritter IIR, Richardson J *et al.* Retinal pathology and skin barrier defect in mice carrying a Stargardt disease-3 mutation in elongase of very long chain fatty acids-4. *Molecular Vision.* 2007; 13:258-72.
- Morimoto K, Tojima H, Haruta T, Suzuki M, Kakemi M. Enhancing effects of unsaturated fatty 58. Acids with various structures of indomethacin through rat skin. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48:1133-1137.
- Moulson CL, Martin DR, Lugus JJ, Schaffer JE, Lind AC, Miner JH. Cloning of wrinkle-free, a previously uncharacterized mouse mutation, reveals crucial roles for fatty acid transport protein 4 in skin and hair development. *PNAS.* 2003; 100:5274-5279.
- Mueller RS, Fettman MJ, Richardson K, Hansen RA, Miller A, Magowitz J *et al.* Plasma and skin concentrations of polyunsaturated fatty acids before and after supplementation with n-3 fatty acids in dogs with atopic dermatitis. *AJVR.* 2005; 66(5):868-873.
- Nair VB, Panchagnula R. Effect of iontophoresis and fatty acids on permeation of arginine vasopressin through rat skin. *Pharmacol Res.* 2003 Jun; 47(6):563-9.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Princípios de bioquímica. 4 ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 341-358.
- Njinkoue JM, Barnathan G, Miralles J, Gaydou EM, Samb A. Lipids and fatty acids in muscle, liver and skin of three edible fish from the Senegalese coast: *Sardinella maderensis*, *Sardinella aurita* and *Cephalopholis taeniodon*. *Comparative Biochemistry and Physiology.* 2002; 131:295-402.
- Oikawa D, Nakanishi T, Nakamura Y, Yamamoto T, Yamaguchi A, Shiba N. Modification of skin composition by conjugated linoleic acid alone or with combination of other fatty acids in mice. *British Journal of Nutrition.* 2005; 94:275-281.
- Pragst E, Auwarter V, Kiebling B, Dyes C. Wipe-test and patch-test for alcohol misuse based on the concentration ratio of fatty acid ethyl ester and squalene CFAEE/CSQ in skin surface lipids. *Forensic Science International.* 2004; 143:77-86.
- Rees CA, Bauer JE, Burkholder WJ, Kennis RA, Dunbar BL, Bigley KE. Effects of dietary flax seed and sunflower seed supplementation on normal canine serum polyunsaturated fatty acids and skin and hair coat condition scores. *Veterinary Dermatology.* 2001; 12:111-117.
- Rosenblat G, Meretski S, Segal J, Tarshis M, Schroeder A, Zanin-Zhorov A *et al.* Polyhydroxylated fatty alcohols derived from avocado suppress inflammatory response and provide non-sunscreen protection against UV-induced damage in skin cells. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303(4):239-46.
- Santoyo S, Ygartua P. Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 50(2):245-50.
- Schmuth M, Ortegón AM, Man MQ, Elias PM, Feingold KR, Stahl A. Differential Expression of fatty acid transport proteins in epidermis and skin appendages. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:1174-1181.
- Schürer NY. Implementation of fatty acid carriers to skin irritation and the epidermal barrier. *Contact dermatitis.* 2002; 47:199-205.
- Shahbakhti H, Watson REB, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of Eicosapentaenoic acid, an omega 3 fatty acid, on ultraviolet -B generation of prostaglandin E2 and proinflammatory cytokines interleukin -1b, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6 and Interleukin -8 in Human skin *in vivo*. *Photochemistry and Photobiology.* 2004; 80:231-235.
- Takahashi K, Matsumoto T, Kimura T, Sakano H, Mizuno N, Yata N. Effect of polyol fatty acids and esters on diclofenac permeation through rat skin. *Biol Pharm Bull.* 1996; 19(6):893-896.
- Takahashi K, Sakano H, Numata N, Kuroda S, Mizuno N. Effect of Fatty Acid Diesters on Permeation of Anti-Inflammatory Drugs Through Rat Skin. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002; 28(10):1285-1294.
- Takahashi K, Sakano H, Yoshida M, Numata N, Mizuno N. Characterization of the influence of polyol fatty acid esters on the permeation of diclofenac through rat skin. *J Control Release.* 2001; 73(2-3):351-358.
- Tanojo H, Boelsma E, Junginger HE, Ponc M, Boddé HE. *In vivo* Human skin barrier modulation by topical application of fatty acids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1998; 11:87-97.
- Tanojo H, Bouwstra JA, Junginger HE, Boddé HE. *In Vitro* human skin barrier modulation by fatty acids: skin permeation and thermal analysis studies. *Pharmaceutical Research.* 1997; 14(1):42-49.
- Thorsteinsson T, Másson M, Jarvinen T, Nevalainen T, Loftsson T. Cycloserine Fatty Acid Derivatives as Prodrugs: Synthesis, Degradation and *in Vitro* Skin Permeability. *Chem Pharm Bull.* 2002; 50(4):554-557.
- Ucko DA. Química: Para as ciências da Saúde. Uma introdução à química geral, orgânica e biológica. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1992. p. 398-428.
- Wang MY, Yang YY, Hen PW. Skin permeation of physostigmine from fatty acids-based formulations: evaluating the choice of solvent. *Int J Pharm.* 2005 Feb; 290(1-2):25-36.
- Wang Y, Fan Q, Song Y, Michniak B. Effects of fatty acids and iontophoresis on the delivery of midodrine hydrochloride and the structure of human skin. *Pharm Res.* 2003 Oct; 20(10):1612-8.
- Watanabe R, Fujii H, Yamamoto A, Hashimoto T, Kameda K, Ito M *et al.* Immunohistochemical distribution of cutaneous fatty acid-binding protein in human skin. *Journal of Dermatological Science.* 1997; 16:17-22.
- Watanabe R, Yamamoto A, Yamaguchi H, Takenouchi T, Kameda K, Ito M. Expression of cutaneous fatty acid-binding protein and its mRNA in rat skin. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288:481-483.
- Westerberg R, Tvrdik P, Undén AB, Mansson JE, Norlén L, Jakobsson A *et al.* Role for ELOVL3 and fatty acid chain length in development of hair and skin function. *The Journal of Biological Chemistry.* 2004; 279:5621-5629.
- Williard DE, Nwankwo JO, Kaduce TL, Harmon SD, Irons M, Moser HW *et al.* Identification of a fatty acid Δ^6 -desaturase deficiency in human skin fibroblasts. *Journal of Lipid Research.* 2001; 42:501-508.
- Wong CY, Guu YB, Wang MT, Wang DP. Percutaneous Transport of Diclofenac Sodium from Mixtures of Fatty Alcohol (or Fatty Acid) and Propylene Glycol Through the Rabbit Abdominal Skin. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999; 25(11):1209-13.
- Yamaguchi H, Yamamoto A, Watanabe R, Uchiyama N, Fujii H, Teruo O *et al.* High transepidermal water loss induces fatty acid synthesis and cutaneous fatty acid-binding protein expression in rat skin. *Journal of Dermatological Science.* 1998; 17:205-213.
- Ziboh VA, Cho Y, Mani I, Xi S. Biological significance of essential fatty acids/prostanoids/lipoxygenase-derived monohydroxy fatty acids in the skin. *Arch Pharm Res.* 2002 Dec; 25(6):747-58. Review.
- Ziboh VA, Miller CC, Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of anti-inflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(suppl):361S-6S.

33

Cosmecêuticos Botânicos

Débora C. Castellani

- Introdução, 340
- Valorização dos produtos naturais em cosmética e em cosmecêutica, 340
- Conceito, 341
- Biossíntese vegetal, 341
- Estruturas secretoras de espécies vegetais, 342
- Matéria-prima de ingredientes vegetais, 343
- Botânica econômica, 344
- Taxonomia de plantas cosméticas e cosmecêuticas, 344
- Ingredientes vegetais, 345
- Produtos cosméticos e cosmecêuticos orgânicos, 353
- Conclusão, 354
- Bibliografia, 354

► Introdução

A cosmética e o uso de produtos à base de plantas, utilizados para embelezamento e higiene pessoal, têm início na pré-história. A partir de relatos sobre várias civilizações ancestrais, comprovou-se que as culturas antigas faziam tratamentos estéticos e eram preocupadas com a aparência. Realizavam-se, por exemplo, dermoabrasão na pele com sal, pedra-pomes, sementes, ossos e chifres. *Peelings* químicos eram feitos com ácidos, metais, extratos botânicos ou gorduras animais.

Ingredientes derivados de plantas estavam entre os primeiros cosméticos. Historicamente, as plantas eram usadas como corantes naturais para pintura do corpo e dos cabelos, como óleos perfumados e extratos vegetais em produtos de limpeza e cosméticos.

De acordo com evidências arqueológicas, os primeiros registros da utilização de cosméticos datam do Egito antigo. Os produtos usados eram óleos, essências e tinturas para os cabelos. Os egípcios foram, também, os primeiros perfumistas artesanais, além de pintar o contorno dos olhos e tingir os cabelos com extrato de *henna* (*Lawsonia inermis*). Outros produtos, de origem animal, como cera de abelhas, mel e leite eram utilizados, igualmente, como tratamento cosmético.

Na Bíblia, é possível encontrar muitos relatos do uso de cosméticos por povos do antigo Oriente Médio. No Livro Sagrado, registram-se a pintura dos cílios (de Jezebel) com um produto à base de carvão; os tratamentos de beleza e banhos com bálsamos que Ester tomava para amaciar a pele; e a lavagem com vários perfumes e óleos de banho dos pés de Jesus por Maria. Os gregos e romanos foram os primeiros povos a produzir sabão. Além disso, os atores do teatro romano eram grandes usuários de maquiagem, pastas obtidas pela mistura de óleos e pigmentos extraídos de vegetais.

Na Idade Média, os cuidados de higiene eram mínimos, contribuindo para a popularização da maquiagem e dos perfumes. Neste período, foi escrito o “Trotula Minor”, também conhecido como “De Ornatu Mulierum”, o qual ensinava as mulheres, por meio de conselhos e remédios naturais, a conservar e melhorar sua beleza bem como tratar doenças da pele. Na renomada Schola Medica Salernitana, em Salerno (Itália), davam-se aulas sobre maquiagem, tratamentos para rosto e olhos, métodos para remover os pelos indesejados do corpo, clarear a pele, esconder manchas e sardas, evitar queda de cabelo, limpar os dentes e tirar o mau hálito, além do uso da cera para evitar rachaduras nos lábios.

Na Idade Moderna, destaca-se a produção de perfumes no reinado de Luís XIV. Em 1709, o perfumista italiano Giovanni Maria Farina criou a “água de colônia”, em Colônia na Alemanha. A receita está patenteada, originalmente, com o nome de *Eau de Cologne*. Na sua fabricação, entre outros aromáticos secretos, utiliza óleos essenciais de várias espécies de *Citrus*. Já na Idade Contemporânea, surgem os cremes caseiros à base de vários extratos vegetais, como o de pepino (*Cucurbitis* sp), o de limão (*Citrus* sp) e o de água de rosas (*Rosa* sp). Muitos deles são até hoje empregados na cosmiatria moderna, simplesmente porque são naturais e insubstituíveis.

O reconhecimento do benefício da higiene pessoal cresceu ao longo do século 19. Inglaterra, França, Japão, Alemanha e EUA iniciaram a produção de matérias-primas e o desenvolvimento do mercado de cosméticos e cuidado pessoal no mundo. No início do século 20, surgiram as primeiras indústrias de produtos de beleza que, mais tarde, se tornariam as

maiores empresas fabricantes de cosméticos. No Brasil, este segmento começou a partir da segunda metade do século 20, até se posicionar entre os três maiores mercados mundiais no início do século 21 (CRF/SP, 2010).

No entanto, cabe ressaltar que, com resultados clínicos dos cosméticos cada vez melhores, induzindo ao surgimento do conceito de “cosmecêuticos”, vimos que este segmento, embora não regulamentado, foi um dos que mais se beneficiou da fitocosmética. Neste capítulo, abordaremos como esses princípios ativos podem ajudar no desenvolvimento de produtos cosmecêuticos mais ativos, além de reforçar o que já existe como auxílio.

► Valorização dos produtos naturais em cosmética e em cosmecêutica

A natureza sempre foi fonte de matéria-prima da indústria cosmética, sendo, agora, também, para a cosmecêutica. Algumas plantas são tradicionais nesses produtos e estão bem estabelecidas no mercado, como alecrim (*Rosmarinus officinalis*), babosa (*Aloe vera*), calêndula (*Calendula officinalis*), camomila (*Chamomilla recutita*), centelha (*Centella asiatica*), hamamelis (*Hamamelis virginiana*), sálvia (*Salvia officinalis*), limão (*Citrus* sp), chá verde (*Camellia sinensis*), valeriana (*Valeriana officinalis*) e jasmim (*Jasminum officinale*).

Os princípios ativos de origem vegetal têm sido cada vez mais valorizados, principalmente porque o mercado vem crescendo em direção a produtos saudáveis. Os naturais estão ganhando mais importância devido às inovações tecnológicas.

O interesse pela fitocosmética relaciona-se com o potencial de descoberta de novas propriedades clínicas e químicas obtidas de plantas e ao consumo consciente e sustentável. Esta é a realidade à qual se submetem, também, as indústrias cosmética, cosmecêutica e de higiene pessoal. O mercado de produtos denominado *wellness* cresce no mundo e é parte da tendência chamada “saúde e sustentabilidade”.

O consumidor está mais exigente e mais criterioso com a qualidade do produto consumido. Assim, cresce a preocupação da população em usar produtos de origem natural menos agressivos. A imagem ruim dos produtos de origem animal também contribui para o uso de ingredientes vegetais.

O Brasil é reconhecido pela diversidade de espécies vegetais e pelo potencial de descoberta de novos princípios ativos vegetais. Os recursos amazônicos, por exemplo, são insumos para cosméticos, cosmecêuticos, perfumaria, corantes e plantas medicinais que apresentam maiores demandas comerciais. O interesse global pela biodiversidade amazônica é evidente. Segundo dados da World Intellectual Property Organization (WIPO), existem mais de 150 patentes requeridas por países desenvolvidos, envolvendo plantas da Amazônia como a castanha-do-pará (*Bertholletia excelsa*), a andiroba (*Carapa guianensis*), a copaíba (*Copaifera* spp), o cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) e o jambu (*Spilanthus oleracea*), entre outras (Arruda, 2008).

Muitos dos potenciais benefícios das espécies de florestas tropicais ainda não foram determinados. No entanto, provavelmente há diversas possibilidades de uso para produtos cosméticos e cosmecêuticos, aromáticos, corantes, conservantes e emulsificantes, entre outros.



Figura 33.1 Fotos de plantas utilizadas em produtos cosméticos e de higiene pessoal: (A) cacau (*Theobroma cacao*), (B) ucuúba (*Virola surinamensis*), (C) jambu (*Spilanthes oleracea*), (D) camomila (*Chamomilla recutita*), (E) buriti (*Mauritia flexuosa*) e (F) babaçu (*Orbignya sp.*).

Como recurso natural renovável, os ingredientes vegetais podem contribuir para a sustentabilidade da cadeia produtiva de cosméticos e cosmecêuticos (Figura 33.1). A categoria de produtos naturais está crescendo rapidamente e isto reflete o aumento da preferência dos consumidores por menos produtos sintéticos e mais produtos “naturais” ou “vegetais”.

► Conceito

A fitocosmética pode ser definida como o segmento da ciência cosmetológica que se dedica ao estudo e à aplicação dos conhecimentos sobre os princípios ativos extraídos de espécies vegetais, em proveito da higiene, da estética, da correção (fitocosmecêutico) e da manutenção de um estado normal e sadio da pele. Por sua vez, os fitocosméticos são preparações cosméticas associadas a ingredientes bioativos ou farmacêuticos. Os fitoquímicos de uma espécie têm duas funções: cosméticos e cosmecêuticos, os quais, por terem ingredientes vegetais com efeitos biológicos, fornecem nutrientes necessários para a pele e seus anexos.

Na fitoscomética, diversas áreas de conhecimento se complementam e se inter-relacionam, como a botânica, a agronomia, a microbiologia, a química, a farmacologia, a toxicologia e a dermatologia. Essa colaboração multidisciplinar pode, no futuro, impulsionar a descoberta de novas plantas, extratos e óleos de importância comercial, além de comprovar diversos usos etnobotânicos e desenvolver técnicas de extração e isolamento, a fim de garantir a qualidade dos ingredientes vegetais.

A Tabela 33.1 mostra alguns exemplos de ingredientes vegetais utilizados nas indústrias cosmética, cosmecêutica e de higiene pessoal.

► Biossíntese vegetal

As plantas surgiram de espécies ancestrais de algas verdes, porém algumas características foram conservadas por seleção natural, possibilitando a adaptação no ambiente terrestre e sua distribuição. Nessa evolução, elas desenvolveram mecanismos de crescimento e desenvolvimento.

Uma das propriedades dos seres vivos é a atividade metabólica. O metabolismo nada mais é do que o conjunto de reações químicas que ocorrem no interior das células. Além disso, é um conjunto das reações químicas realizadas pelas células dos seres vivos para sintetizar substâncias complexas a partir de outras mais simples, ou para degradar as mais complexas e obter as simples.

No caso das células vegetais, o metabolismo divide-se em primário e secundário. Considera-se o primário o conjunto de processos metabólicos que desempenham funções essenciais no vegetal, tais como a fotossíntese, a respiração e o transporte de nutrientes. Os compostos primários, como açúcares, aminoácidos, ácidos graxos e proteínas, são comuns a todos os vegetais, sendo fundamentais para a sobrevivência das espécies. São amplamente distribuídos nas plantas.

As plantas sintetizam uma grande quantidade de metabólitos secundários, derivados do metabolismo central ou pri-

Tabela 33.1 Espécies vegetais utilizadas na produção de ingredientes cosméticos e cosmecêuticos.

Categoria de produtos	Nomes científicos	Ingredientes vegetais
Sabonetes	<i>Theobroma cacao</i> <i>Theobroma grandiflorum</i> <i>Virola surinamensis</i>	Manteiga
Produtos para higiene de cabelos e couro cabeludo	<i>Urtica dioica</i> <i>Calendula officinalis</i>	Extrato
Produtos para higiene dental e bucal	<i>Mentha spp</i> <i>Salvia officinalis</i>	Óleo essencial
Desodorantes e antitranspirantes	<i>Rosa sp</i> <i>Thymus sp</i>	Extrato
Produtos para lábios	<i>Copernicia prunifera</i>	Cera
Produtos para área dos olhos	<i>Cucumis sativus</i>	Extrato
Produtos para bronzear e antissolares	<i>Mauritia flexuosa</i>	Óleo fixo
Produtos para tingimento dos cabelos	<i>Lawsonia inermis</i>	Extrato
Produtos para clarear os cabelos	<i>Matricaria recutita</i>	Extrato
Cremes e loções de beleza	<i>Spilanthes oleracea</i>	Extrato
Produtos para maquiagem facial	<i>Orbignya phalerata</i>	Pó
Depilatórios	<i>Macadamia integrifolia</i>	Óleo fixo
Produtos de uso infantil	<i>Lavandula officinalis</i>	Óleo essencial

mário. Metabólitos secundários são moléculas de estrutura química mais complexa e diversificada. Descrevem-se cerca de 120 constituintes químicos identificados na camomila (*Chamomilla recutita*) como metabólitos secundários, inclusive 28 terpenoides, 36 flavonoides e 52 compostos adicionais com potencial atividade farmacológica.

Os metabólitos secundários distribuem-se distintamente entre grupos taxonômicos, têm propriedades biológicas, muitos desempenham funções ecológicas e se caracterizam por vários usos e aplicações, na forma de medicamentos, perfumes, corantes, cosméticos e cosmecêuticos, entre outros. Eles também são substâncias cuja produção e acumulação estão restritas a um número limitado de organismos, sendo a bioquímica e o metabolismo correspondentes específicos e únicos, além de caracterizem-se como elementos de diferenciação e especialização. Alguns destes compostos são achados em várias plantas; outros são específicos de algumas famílias botânicas, como as cucurbitácinas, predominantemente encontradas na família Cucurbitaceae. Devem ser considerados vitais, pois estão intimamente relacionados com a capacidade de defesa, atração e desenvolvimento das plantas.

O surgimento de todos os metabólitos secundários se dá a partir do metabolismo da glicose, pelos dois intermediários principais, o ácido chiquímico e o acetato. O ácido chiquímico origina os aminoácidos aromáticos (fenilalanina e triptofano), precursores da maioria dos metabólitos secundários aromáticos. Alguns metabólitos derivam-se da combinação desses dois intermediários (ácido chiquímico e o acetato), caso das antraquinonas, dos flavonoides e dos taninos condensados. Os metabólitos secundários provindos do acetato podem ser classificados de acordo com a rota metabólica utilizada: derivados do acetato por meio do ácido cítrico, derivados do acetato por meio do mevalonato e produtos da condensação do acetato.

É possível que as vias biossintéticas dos compostos secundários não sejam constantes e/ou permanentes durante toda

a fase de evolução de uma planta (Figura 33.2), pois podem estar constantemente presentes na planta ou podem ser ativadas durante alguns estágios particulares de crescimento e desenvolvimento do vegetal e mediante os estímulos causados por estresse ambiental. As limitações nutricionais ou o ataque de pragas e doenças, por exemplo, podem desencadear a produção ou o aumento de determinados princípios ativos.

A maioria dos metabólitos secundários de plantas organiza-se em quatro grandes grupos: fenólicos, terpenoides, compostos sulfurados e compostos nitrogenados. A disponibilidade de recursos, como carbono, nitrogênio e enxofre, pode ter grande impacto sobre a produção de determinadas classes de metabólitos primários e, conseqüentemente, nos níveis e na composição dos metabólitos secundários derivados dos primários.

► Estruturas secretoras de espécies vegetais

A secreção é um fenômeno complexo de eliminação ou isolamento em compartimentos de substâncias do protoplasto. As estruturas secretoras podem ser externas e internas, variando bastante na morfologia e na anatomia. Desse modo, representam um importante caráter taxonômico, devido, especialmente, às estruturas limitadas a certas famílias e a certos gêneros.

Idioblastos, laticíferos, osmóforos, tricomas glandulares, cavidades e canais constituem as principais estruturas secretoras de metabólitos secundários de diferentes grupos de plantas. Algumas características citológicas que evidenciam alta atividade metabólica são comuns às células secretoras, como paredes primárias delgadas, núcleo grande, citoplasma hialino ou denso, vacúolos pequenos e abundantes e numerosas mitocôndrias. Os idioblastos que contêm a enzima mirosinase são conhecidos como células de mirosina e liberam isotiocianato (óleo de mostarda) pela hidrólise dos glucosinolatos do vacúolo de células adjacentes.

Os laticíferos estão restritos a algumas famílias (Apocynaceae, Asclepiadaceae, Euphorbiaceae, Moraceae e Papaveraceae) e gêneros de plantas. O látex, produzido pelos laticíferos, é uma suspensão aquosa de substâncias produzidas por células especializadas. Frequentemente, há terpenoides, mas também proteínas, açúcares, ácidos graxos, alcaloides, amidos e outras substâncias estão presentes no látex. Isoprenoides de grande peso molecular do látex são usados para fazer borracha natural da seringueira (*Hevea brasiliensis*).

Os osmóforos secretam óleos essenciais responsáveis pela fragrância das flores. No período de 1966 até 1992, foram identificadas mais de 700 substâncias químicas, isoladas em 441 taxas,¹ de 174 gêneros, pertencentes a 60 famílias, entre flores de angiospermas e estróbilos de gimnospermas.

A produção de substâncias químicas voláteis não é exclusiva de partes florais de angiospermas. Tanto entre elas quanto entre as gimnospermas, é comum encontrar óleos essenciais sendo produzidos no eixo vegetativo, por meio de estruturas secretoras até bem diversificadas entre si, topograficamente distribuídas, desde o interior de ramos e folhas, até as superfícies desses mesmos órgãos.

Muitas são as formas dos tricomas glandulares, os quais secretam uma série de substâncias, como óleos, resinas e néc-

¹ Taxas é o plural de táxon. Refere-se a um grupo taxonômico.

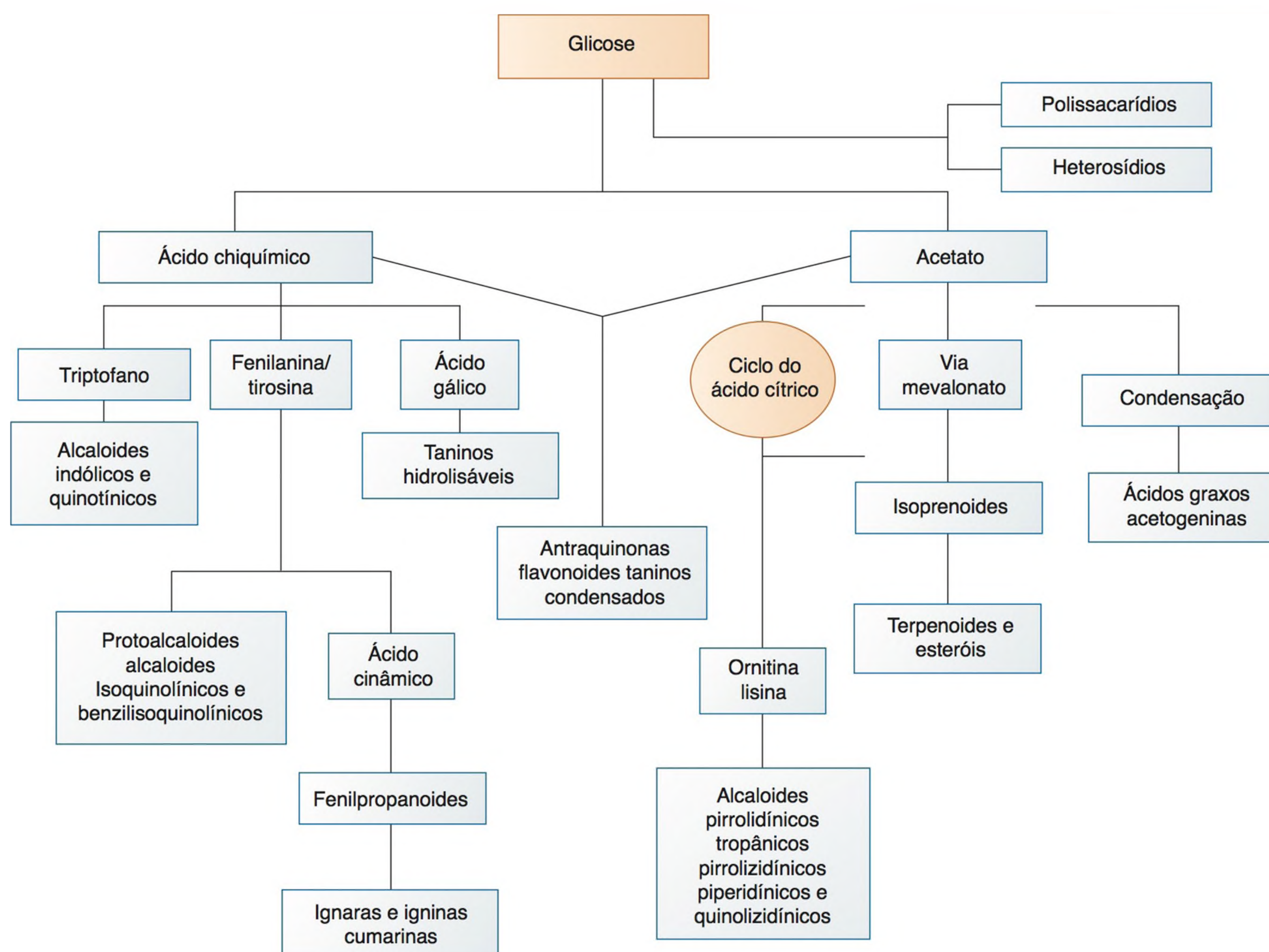


Figura 33.2 Ciclo biossintético dos metabólitos secundários.

tar. Na *Mentha piperita* var. *piperita*, observam-se dois tipos de tricomas, capitados e peltados, nas faces da epiderme adaxial (parte superior ou ventral da folha) e abaxial (parte inferior ou dorsal) das folhas e nos caules. Ambos secretam óleos essenciais voláteis, sendo o mentol e a mentona os principais componentes do óleo e os de maior valor econômico.

Já as cavidades secretoras são as áreas que contêm secreções. Diferem-se dos canais secretores, que são alongados e estendem-se a longas distâncias no órgão. São vistas em caules, folhas e frutos. As estruturas secretoras internas costumam ser observadas na Asteraceae, em geral contendo óleos e resinas, e são referidas como ductos ou canais, pelo fato de apresentarem extensão indeterminada. Consideram-se cavidades ou bolsas secretoras estruturas relativamente menores, que ocorrem com menos frequência na família. Como consequência prática, esses compostos podem ser utilizados em estudos taxonômicos (quimiosistemática).

► Matéria-prima de ingredientes vegetais

A matéria-prima vegetal pode ser a planta inteira ou suas partes, como flores, folhas, ramos, cascas, sementes, lenho e

exsudatos (Tabela 33.2), originando-se, principalmente, de árvores e ervas. A diversidade de espécies, formas, partes usadas, classes químicas e princípios ativos é responsável pela grande variedade de produtos e pelo enorme potencial do reino vegetal, levando a novas descobertas de ingredientes ativos para uso industrial em segmentos dos mais variados.

As matérias-primas vegetais podem ser obtidas por diferentes sistemas de produção:

- Agricultura industrial: uso de insumos sintéticos e sistema de monocultura
- Agricultura ecológica: sistema diversificado de produção e uso de insumos orgânicos
- Manejo florestal não madeireiro (extrativismo ordenado) e madeireiro (silvicultura).

Os ingredientes vegetais classificam-se em óleos fixos, manteigas, óleos essenciais, corantes, ceras, fibras, emulsificantes etc. Para incorporar um ingrediente vegetal a uma formulação, devem ser considerados os seguintes pontos:

- Identificação botânica: gênero e espécie
- Parte usada: folhas, galhos, flores, sementes, frutos, raízes, cascas, exsudato
- Condições de produção da matéria-prima vegetal
 - Sistema de produção

Tabela 33.2 Exemplos de matérias-primas vegetais utilizadas pelas indústrias cosmética e cosmecêutica.

Nome comum	Nome científico	Família botânica	Forma biológica	Partes usadas
Pau-rosa	<i>Aniba rosaeodora</i>	Lauraceae	Arbóreo	Lenho
Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgoaceae	Arbustivo	Folhas
Estoraque	<i>Ocimum americanum</i>	Lamiaceae	Herbáceo	Ramos
Cravo	<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtaceae	Arbóreo	Botão floral
Camomila	<i>Chamomilla recutita</i>	Asteraceae	Herbáceo	Flores
Soja	<i>Glycine max</i>	Fabaceae	Herbáceo	Sementes
Copaíba	<i>Copaifera langsdorffii</i>	Caesalpiniaceae	Arbóreo	Exsudato
Juá	<i>Zizyphus joazeiro</i>	Ranaceae	Arbóreo	Cascas
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Herbácea	Raízes
Uva	<i>Vitis vinifera</i>	Vitaceae	Liana	Frutos

- Ponto ideal de coleta, época de coleta e técnica de coleta
- Uso de planta fresca ou seca
- Tipo de beneficiamento
- Tipo de armazenamento (vida de prateleira)
- Processo de extração
- Concentração do ingrediente vegetal (de acordo com os testes de segurança).

O teor de princípios ativos varia em função de fatores abióticos e bióticos, além dos genéticos. Assim, as condições edafo-climáticas podem influenciar no rendimento e na composição química dos metabólitos secundários. A composição química também varia de acordo com a parte da planta usada, da época de coleta e do ponto de coleta.

Os estudos de variabilidade química são importantes na determinação do ponto ideal de coleta, levando em conta a maior produção de princípios ativos e, conseqüentemente, a melhor qualidade da matéria-prima vegetal. A variabilidade química pode ser alternativa, isto é, descontínua, com a presença ou ausência dos compostos, ou quantitativa, quando os componentes estão em concentrações diferentes.

No controle de qualidade, convém identificar o marcador definido como princípio ativo ou a classe dos compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal, devendo ter correlação com a propriedade cosmética. Em geral, identifica-se o marcador químico como composto majoritário – por exemplo, o mentol marcador da hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), a bixina das sementes de urucum (*Bixa orellana*) e o alfabisabolol do óleo essencial de camomila (*Chamomilla recutita*).

O teor de umidade das matérias-primas vegetais também é utilizado no controle de qualidade, variando de 8 a 16%, conforme a parte usada da planta (Tabela 33.3).

A qualidade dos ingredientes vegetais é influenciada por todas as etapas de seu processamento industrial, desde coleta e seleção da matéria-prima até a extração. O uso dos ingredientes vegetais deve ser direcionado a uma finalidade, de acordo com a propriedade dos princípios ativos, a fim de melhorar a formulação do produto.

► **Botânica econômica**

Várias plantas têm valor econômico, a partir da produção de óleos, manteigas, látex, ceras, aromas e madeiras, além da

Tabela 33.3 Teor de umidade (%) permitido na matéria-prima vegetal.

Parte do vegetal	Vegetal fresco	Permitido no fármaco vegetal
Casca	50 a 55	8 a 14
Erv	50 a 90	12 a 15
Folha	60 a 98	8 a 14
Flor	60 a 95	8 a 15
Fruto	15 a 95	8 a 15
Raiz	50 a 85	8 a 14
Rizoma	50 a 85	12 a 16
Semente	10 a 15	12 a 13

aplicação de suas propriedades medicinais, taníferas, corantes, corticeiras etc. Muitas delas, de diversas regiões, são utilizadas na indústria de produtos tópicos (Tabela 33.4), sendo ingredientes vegetais de perfumes, cremes, maquiagens, protetores solares, sabonetes, xampus e dentifrícios (Figura 33.3).

► **Taxonomia de plantas cosméticas e cosmecêuticas**

No caso de ingredientes vegetais para indústria, é desejável a disponibilização dos seguintes dados:

- Nome comercial
- Codificação INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredient), quando houver
- Número CAS (Chemical Abstracts Service) ou EINECS (European Inventory of Existing Chemical Substances)
- Especificações físico-químicas, microbiológicas e de estabilidade
- Método de identificação
- Restrição de uso
- Condições particulares de estocagem e manuseio.

Desde 1995, o Personal Care Products Council (formalmente, CTFA – Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) indica o uso da nomenclatura botânica, com o gênero e a espécie na identificação dos ingredientes vegetais (<http://www.ctfa.org>). O INCI adotou o nome científico e o nome comercial do ingrediente usado, além da descrição das propriedades físico-

Tabela 33.4 Distribuição global de diferentes espécies vegetais utilizadas como matérias-primas nas indústrias cosmética e cosmeceutica.			
Origem	Nome científico	Família botânica	Parte usada
África			
Babosa	<i>Aloe vera</i>	Liliaceae	Folhas
Baobá	<i>Adansonia digitata</i>	Bombacaceae	Sementes
Coco	<i>Cocos nucifera</i>	Arecaceae	Frutos
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Rizomas
Henna	<i>Lawsonia inermis</i>	Lithraceae	Folhas
Manga	<i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	Frutos
Ásia			
Capim-limão	<i>Cymbopogon citratus</i>	Poaceae	Folhas
Cardamomo	<i>Elettaria cardamum</i>	Zingiberaceae	Frutos
Centelha	<i>Centella asiatica</i>	Umbelliferae	Folhas
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Araliaceae	Raízes
Vetiver	<i>Vetiveria zizanioides</i>	Poaceae	Raízes
Ylang-ylang	<i>Cananga odorata</i>	Annonaceae	Flores
América Latina			
Castanha-do-pará	<i>Bertholletia excelsa</i>	Lecytidaceae	Sementes
Cacau	<i>Theobroma cacao</i>	Malvaceae	Sementes
Cupuaçu	<i>Theobroma grandiflorum</i>	Malvaceae	Sementes
Murumuru	<i>Astrocaryum murumuru</i>	Arecaceae	Sementes
Nopal	<i>Opuntia ficus indica</i>	Cactaceae	Folhas
Palo-santo	<i>Bursera graveolens</i>	Burseraceae	Frutos
Baunilha	<i>Vanilla planifolia</i>	Orchidaceae	Frutos
Europa			
Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiaceae	Folhas e flores
Arnica	<i>Arnica montana</i>	Asteraceae	Flores
Hortelã	<i>Mentha sp</i>	Lamiaceae	Folhas e ramos
Lavândula	<i>Lavandula vera</i>	Lamiaceae	Folhas e flores
Manjerona	<i>Origanum majorana</i>	Lamiaceae	Folhas e flores
Sálvia	<i>Salvia officinalis</i>	Lamiaceae	Folhas



Figura 33.3 Exemplos de plantas com possível uso cosmético e cosmeceutico originárias (A) da África (babosa – *Aloe vera*), (B) Ásia (capim-limão – *Cymbopogon citratus*), (C) América do Sul (palo-santo – *Bursera graveolens*) e (D) Europa (alecrim – *Rosmarinus officinalis*).

químicas, da estrutura química e do método de extração e especificação do(s) ingrediente(s), incluindo pureza e caracterização de misturas complexas.

Já o Colour Index International é um banco de dados mantido conjuntamente pela Society of Dyers and Colourists e a American Association of Textile Chemists and Colorists. Substâncias colorantes (tanto corantes quanto pigmentos) são listadas de acordo com o Índice de Nomes Genéricos (Colour Index Generic Names) e o Índice de Números de Constituição da Cor (Colour Index Constitution Numbers). Esse número, conhecido como CI, é prefixado em vários países, inclusive no Brasil. Assim, as matérias-primas corantes têm um CI, como, por exemplo, o CI 75120 referente ao corante de urucum (*Bixa orellana*) (<http://www.colour-index.org/>).

No box a seguir, temos um exemplo de nomenclatura do ingrediente vegetal de uso tanto cosmético quanto cosmeceutico.

Exemplos de nomenclatura.	
INCI name	Extrato de <i>Rosmarinus officinalis</i>
CAS Nº	84604-14-8
EINECS/ELINCS	283-291-9
Chem./IUPAC name	Extrato das folhas de alecrim, <i>Rosmarinus officinalis</i> , Labiatae
Função	Tônico/refrescante/antimicrobiano
INCI name	Pó das folhas de <i>Rosmarinus officinalis</i>
CAS Nº	–
EINECS/ELINCS	–
Chem./IUPAC name	Pó das folhas de alecrim, <i>Rosmarinus officinalis</i> , Labiatae
Função	Suavizante da pele
INCI name	Óleo de <i>Rosmarinus officinalis</i>
CAS Nº	800-25-7
EINECS/ELINCS	–
Chem./IUPAC name	Óleo de <i>Rosmarinus officinalis</i> é o óleo essencial obtido das flores de alecrim; <i>Rosmarinus officinalis</i> , Labiatae
Função	Tônico/refrescante

► Ingredientes vegetais

Os cosméticos, produtos cosmeceuticos de higiene e perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas de uso externo em diversas partes do corpo humano, como pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e mucosas da cavidade oral. Têm o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência, e corrigir odores corporais, protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Os ingredientes vegetais fazem parte do grupo de substâncias naturais utilizadas nas preparações de produtos, sendo também denominados como ingredientes botânicos, fitoquímicos, herbais, ativos vegetais e naturais.

As substâncias naturais estão por toda parte, em contínua popularidade, e o uso de extratos vegetais em formulações de embelezamento está em ascensão. Os ingredientes vegetais nessas preparações têm várias aplicações, sendo classificados em adstringentes, emolientes, umectantes, tonificantes, rubificantes, calmantes, anti-inflamatórios, antioxidantes, antienvelhecimento, aromáticos, tintoriais, detergentes, antissépticos, antisseborreicos, anticelulite e protetores solares.

Ao considerar a segurança dos ingredientes botânicos nesses produtos de uso tópico, convém considerar a espécie botânica, a concentração do ingrediente vegetal, o produto acabado e a modo de exposição. Na fitocosmética, o princípio ativo pode ser uma substância ou um conjunto de substâncias (Tabela 33.5), sendo conhecidas as características fitoquímicas e aplicações de uso. Raramente, o princípio ativo da planta é isolado; o mais comum é que o princípio ativo seja uma mistura de substâncias. A separação de uma amostra em substâncias puras pode levar a perder o efeito farmacológico esperado. O fitocomplexo consiste no conjunto de substâncias existentes nas partes da planta.

Em geral, as plantas com utilização cosmética e cosmecêutica fornecem diferentes vitaminas, carboidratos, proteínas, óleos, óleos essenciais, corantes, taninos, alcaloides, terpenoides, antioxidantes e outras moléculas bioativas. Na elaboração de matérias-primas vegetais, consideram-se os processos que

fazem uso de resfriamento (p. ex., separação do óleo da polpa de frutas), pressão (p. ex., substâncias hidrofílicas, como os polifenóis), destilação (p. ex., arraste a vapor de óleos essenciais), percolação (p. ex., extrato etanólico de ervas), temperatura (p. ex., obtenção de polissacarídios) e concentração por meios físicos e/ou mecânicos. O álcool e a água são solventes bastante utilizados no processo de extração de princípios ativos.

Dentre os principais ingredientes naturais, de origem vegetal, usados em produtos de embelezamento e de higiene pessoal estão os óleos essenciais, extratos, corantes, pigmentos, polímeros, ceras, óleos e manteigas.

No Brasil, a diversidade vegetal, o conhecimento popular, o conhecimento científico e a inovação tecnológica são elementos favoráveis para o desenvolvimento de produtos naturais. Destaca-se a região amazônica, que detém cerca de 10 mil espécies úteis, inclusive 300 espécies de frutas comestíveis.

■ Óleos essenciais

Os óleos essenciais são substâncias de alta volatilidade e de grande percepção olfatória, sendo compostos basicamente de monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides. Empregam-se, principalmente, como aromas, fragrâncias e fixadores de fragrâncias. Em geral, são extraídos por meio dos métodos de destilação por arraste a vapor, efloração, extração com solvente, com dióxido de carbono e prensagem.

O estudo do aroma e sua percepção pelo ser humano baseiam-se na classificação dos aromas. Embora haja diferentes e inúmeros modos de organização, de acordo com a classe odorífera a ser estudada, são reconhecidas as seguintes notas olfatórias: frutal, floral, verde, almiscarado, ambarado, madeiroso, condimentado e, mais recentemente, o marinho.

Brasil, Índia, China e Indonésia são considerados os maiores produtores mundiais. Já os EUA e a União Europeia são os maiores consumidores mundiais de óleos essenciais. A Figura 33.4 mostra o mapa da produção mundial de alguns óleos essenciais utilizados nas indústrias cosmética e cosmecêutica.

Na perfumaria, são utilizadas muitas espécies vegetais (Tabela 33.7 e Figuras 33.5 e 33.6) como fonte de substâncias aromáticas que causam efeitos agradáveis ao sentido do olfato e do paladar. Abundantes na natureza, costumam ser encontradas em plantas superiores, musgos, algas e líquens. Contudo, a volatilidade com vapor d'água e a existência em estruturas anatômicas definidas são mais importantes na classificação como óleo essencial do que o odor.

■ Corantes e pigmentos naturais

Tingir os cabelos e pintar o corpo são manifestações culturais muito antigas, comuns a mulheres e homens, que surgiram muito antes de qualquer modo de escrita.

Na carta considerada por muitos como a “certidão de nascimento do Brasil”, o escrivão da frota de Pedro Álvares Cabral revela todo o seu espanto com as cores vivas ornamentais dos seus habitantes. No país, os corantes naturais têm importante relação com sua história, a começar pelo seu nome, proveniente da madeira do pau-brasil (*Caesalpinia echinata*), importante fonte de corante vermelho no século 16.

Os corantes naturais são substâncias orgânicas solúveis adicionadas aos produtos finais. Os pigmentos naturais são substâncias corantes insolúveis no meio em que estão sendo apli-

Tabela 33.5 Ingredientes vegetais utilizados na indústria de embelezamento e produtos de higiene pessoal.		
Classe fitoquímica	Princípio ativo	Matéria-prima vegetal
Acetogenina	Anonacina	Graviola (<i>Annona muricata</i>)
Ácido fenólico	Ácido cafeico	Café (<i>Coffea</i> spp)
	Ácido ferúlico	Arroz (<i>Oryza sativa</i>)
	Ácido rosmarinico	Alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
	Ácido cinâmico	Canela (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)
Ácidos graxos	Ácido láurico	Babaçu (<i>Orbygnia</i> spp)
Alcaloide	Alantoína	Confrei (<i>Shymphytum officinale</i>)
Alcamida alifática	Espilantol	Jambu (<i>Spilanthes oleracea</i>)
Antraquinona	Barbaloína	Babosa (<i>Aloe vera</i>)
Enzima	Bromelina	Abacaxi (<i>Ananas</i> spp)
	Papaína	Mamão (<i>Carica papaya</i>)
Fenilpropanoide	Anetol	Endro (<i>Anethum graveolens</i>)
Estilbeno	Resveratrol	Uva (<i>Vitis vinifera</i>)
Isoflavonas	Daidzeína, genisteína, gliciteína	Soja (<i>Glycine max</i>)
Esteróide	Betassitosterol	Abacate (<i>Persea americana</i>)
Flavonol	Quercetina	Brassica spp
Flavonona	Naringenina	Laranja (<i>Citrus</i> spp)
Micronutriente	Silício	Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)
Monoterpeno	Limoneno	Limão (<i>Citrus limon</i>)
Saponina	Aescina	Castanha-da-índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>)
Tanino	Catequina	Chá verde (<i>Camelia sinensis</i>)
Terpenoide	Ginkgolídeos	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)
Tetraterpeno	Caroteno	Cenoura (<i>Daucus carota</i>)
Vitamina	Ácido ascórbico (Vitamina C)	Acerola (<i>Malphigia glabra</i>)
	Alfa tocoferol (Vitamina E)	Girassol (<i>Helianthus annuus</i>)
	Palmitato (Vitamina A)	Dendê (<i>Elaeis guineensis</i>)

Tabela 33.6 Mapa da produção de óleos essenciais utilizados na perfumaria e outros produtos cosméticos e cosmecêuticos.



Nome comum	Nome científico	Local de produção
Bergamota	<i>Citrus bergamia</i>	Itália
Lima	<i>Citrus aurantifolia</i>	Itália
Mandarine (tangerina)	<i>Citrus reticulata</i>	Itália
Canela	<i>Cinnamomum zeylacum</i>	França
Alfazema	<i>Lavandula officinalis</i>	França
<i>Helycrisum</i>	<i>Helichrysum angustifolium</i>	França
Alecrim	<i>Rosmarius officinalis</i>	França e Espanha
Manjerona-silvestre	<i>Thymus mastichina</i>	Espanha
Sálvia	<i>Salvia sclarea</i>	Rússia
Hortelã-pimenta	<i>Mentha piperita</i>	China
Cânfora	<i>Cinnamomum camphora</i>	China
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	China
Noz-moscada	<i>Myristica fragrans</i>	Indonésia
Patchouli	<i>Pogostemon cablin</i>	Indonésia
Citronela	<i>Cymbopogon flexuosus, C. nardus</i>	Índia e Java
Canela-do-ceilão	<i>Cynnamomum zeylanicum</i>	Sri-Lanka
Palma-rosa	<i>Cymbopogon martinii</i>	Índia
Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Tunísia
Camomila	<i>Chamomilla recutita</i>	Egito
Frankincense	<i>Boswellia spp</i>	África
Mirra	<i>Commiphora spp</i>	África
Angélica-raiz	<i>Angelica archangelica</i>	África
Gerânio	<i>Pelargonium graveolens</i>	África
Capim-limão	<i>Cymbopogon citratus</i>	Zâmbia
Olibano	<i>Boswellia carteri</i>	Quênia
Endro	<i>Anethum graveolens</i>	Nova Zelândia
Coentro	<i>Coriandrum sativum</i>	Nova Zelândia
Boronia	<i>Boronia megastigma</i>	Austrália
Sândalo	<i>Santalum spicatum</i>	Austrália
<i>Litsea</i>	<i>Litsea cubeba</i>	Austrália
Melaleuca	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Austrália
Eucalipto	<i>Eucalyptus spp</i>	Austrália
Toranja-rosa	<i>Citrus paradisi</i>	Argentina
Paramela	<i>Adesmia boronoides</i>	Argentina
Eucalipto-branco	<i>Eucalyptus globulus</i>	Brasil
Laranja-doce	<i>Citrus sinensis</i>	Brasil
Pau-rosa	<i>Aniba rosaedora</i>	Brasil
Priprioca	<i>Cyperus articulatus</i>	Brasil
Palo-santo	<i>Bursera graveolens</i>	Equador
Laranja azeda	<i>Citrus aurantium</i>	Paraguai
Bálsamo	<i>Abies balsamea</i>	Canadá
Tuia	<i>Thuja occidentale</i>	Canadá
Cravo	<i>Syzygium aromaticum</i>	EUA
Hortelã	<i>Mentha spicata</i>	EUA
Bétula	<i>Betula lenta</i>	EUA
Gaultéria	<i>Gaultheria procumbens</i>	EUA
Toranja-rosa	<i>Citrus paradisi</i>	EUA
Sálvia	<i>Salvia sclarea</i>	EUA

Tabela 33.7 Famílias aromáticas mais empregadas na perfumaria.

Agavaceae – Angélica (<i>Polianthes tuberosa</i>)
Annonaceae – Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i>)
Apiaceae (= Umbelliferae) – Coentro (<i>Coriandrum sativum</i>); funcho (<i>Foeniculum vulgare</i>); aneto (<i>Anethum graveolens</i>); erva-doce (<i>Pimpinella anisum</i>); cenoura (<i>Daucus carota</i>); alcarávia (<i>Carum carvi</i>)
Asteraceae (= Compositae) – Camomila-alemã (<i>Chamomilla recutita</i>); camomila-romana (<i>Anthemis nobilis</i>); davana (<i>Artemisa pallens</i>)
Burseraceae – Breu-branco (<i>Protium pallidum</i>); mirra (<i>Commiphora</i> spp); palo-santo (<i>Bursera graveolens</i>); olíbano (<i>Boswellia carterii</i>)
Caesalpiniaceae – Copaíba (<i>Copaifera officinalis</i>)
Costaceae – Cana-do-brejo (<i>Costus</i> spp)
Cupressaceae – Cipreste (<i>Cupressus sempervirens</i>); zimbro (<i>Juniperus communis</i>)
Cyperaceae – Priprioca (<i>Cyperus articulatus</i>)
Geraniaceae – Gerânio (<i>Pelargonium graveolens</i>)
Hyacinthaceae – Jacinto (<i>Hyacinthus orientalis</i>)
Lamiaceae (= Labiatae) – Manjeriço (<i>Ocimum basilicum</i>); sálvia (<i>Salvia officinalis</i> e <i>S. sclarea</i>); alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>); tomilho (<i>Thymus vulgaris</i> e <i>T. mastichina</i>); patchouli (<i>Pogostemon cablin</i>); lavândula (<i>Lavandula officinalis</i> e <i>L. angustifolia</i>); lavandin (lavândula x. <i>intermedia</i>); hortelã (<i>Mentha viridis</i>); Manjerona (<i>Origanum majorana</i>); hortelã-pimenta (<i>Mentha piperita</i>); Mil-folhas (<i>Achillea millefolium</i>)
Lauraceae – Cinamomo (<i>Cinnamomum verum</i> e <i>C. camphora</i>); pau-rosa (<i>Aniba roseodora</i>); sassafrás (<i>Ocotea pretiosa</i>); litsea (<i>Litsea cubeba</i>)
Liliaceae – Narciso (<i>Narcissus poeticus</i>)
Malvaceae (= Sterculiaceae) – Cacaú (<i>Theobroma cacao</i>); cupuaçu (<i>Theobroma grandiflorum</i>)
Meliaceae – Cedro (<i>Cedrus atlantica</i>); cedar (<i>Cedrus deodora</i>); nim (<i>Melia azadirachta</i>)
Myristicaceae – Noz-moscada (<i>Myristica fragans</i>)
Myrtaceae – Cravo (<i>Eugenia caryophyllus</i>); eucalipto (<i>Eucalyptus globulus</i>); melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i> ; <i>M. leucodendron</i>)
Passifloriaceae – Maracujá (<i>Passiflora</i> spp)
Piperaceae – Pimenta-do-reino (<i>Piper nigrum</i>); pimenta-da-jamaica (<i>Piper dioica</i>)
Pinaceae – Pinus (<i>Pinus</i> spp)
Poaceae (= Gramineae) – Capim-limão (<i>Cymbopogon citratus</i> e <i>C. flexuosus</i>); citronela (<i>Cymbopogon nardus</i>); vetiver (<i>Vetiver zizanoides</i>);
Oleaceae – Jasmim (<i>Jasminum officinale</i>)
Orchidaceae – Baunilha (<i>Vanilla planifolia</i>)
Rosaceae – Rosa (<i>Rosa canina</i> , <i>R. damascena</i> , <i>R. centifolia</i>)
Rutaceae – Bergamota (<i>Citrus aurantium bergamia</i>); laranja (<i>Citrus aurantium</i>); limão (<i>Citrus limon</i>); toranja (<i>Citrus paradisi</i>); mandarina (<i>C. nobilis</i>); neroli (<i>C. aurantium amara</i>)
Santalaceae – Sândalo (<i>Santalum album</i>)
Solanaceae – Páprica (<i>Capsicum annum</i>)
Styracaceae – Benjoim (<i>Styrax benzoin</i>)
Valerianaceae – Valeriana (<i>Valeriana</i> spp)
Zingiberaceae – Gengibre (<i>Zingiber officinale</i>); cardamomo (<i>Elettaria cardamomum</i>)

cados. A diferença básica entre pigmentos e corantes está no tamanho da partícula e na solubilidade no meio. Ambos têm por finalidade melhorar a aparência dos produtos, exercendo efeito atrativo para os consumidores.

Em geral, a importância da aparência do produto para sua aceitabilidade é a maior justificativa para o emprego de corantes. A maioria dos corantes naturais é de origem vegetal, sendo principalmente classificados em:

- Pigmentos porfirínicos (p. ex., clorofila)
- Polifenóis: flavonoides (p. ex., antocianinas), xantonas (p. ex., fluoresceína); taninos
- Tetraterpenos: carotenoides (p. ex., betacaroteno, licopeno, xantofila)
- Quiononas, benzoquinona (p. ex., lausona)



Figura 33.5 Plantas aromáticas: (A) alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e (B) alfazema (*Lavandula* sp.).

- Betalaína (p. ex., betacianina e betaxantina)
- Curcuminoides (p. ex., curcumina).

As clorofilas são os pigmentos naturais mais abundantes nas plantas, presentes nos cloroplastos das folhas e em outros tecidos vegetais. Estudos em uma grande variedade de plantas comprovaram que os pigmentos clorofilianos são idênticos (Figura 33.7). As diferenças aparentes na cor do vegetal devem-se à distribuição variável de outros pigmentos associados, como os carotenoides, os quais sempre acompanham as clorofilas. O nome clorofila designa a substância verde que se pode extrair das folhas com o auxílio do álcool. Atualmente, os pigmentos clorofilianos são de grande importância comercial, sendo utilizados tanto como pigmentos quanto como antioxidantes. A Figura 33.8 apresenta alguns exemplos de espécies vegetais empregadas como corantes. Já a Tabela 33.8 apresenta alguns corantes e pigmentos utilizados na indústria cosmética e cosmecêutica.

■ Extratos vegetais

Os extratos vegetais são ingredientes utilizados em xampus, sabonetes, cremes, loções, maquiagens, perfumes e dentifrícios, entre outros produtos.

Empregam-se as plantas nesses produtos sob diversas formas, como fonte de substância ativa isolada, extrato purificado e extrato bruto. Como exemplo de moléculas isoladas, tem-se o resveratrol obtido a partir do extrato de uva (*Vitis vinifera*). No caso dos extratos purificados, centrados em um grupo específico de substâncias, há o extrato de ginkgo (*Ginkgo biloba*) com flavonoides (4%, 24%); gincolidios (0,2%, 6%) e ácido gincólico (1,5%, < 5%). Para os extratos brutos, padronizados em relação a uma substância ou a um grupo delas, cita-se como exemplo o extrato de sene (*Senna alexandrina*), com glicosídeos antraquinônicos classificados como senosídeo B.

Os extratos vegetais são usados em inúmeras formulações tópicas por seus princípios ativos e aplicações clínicas. A literatura internacional menciona, pelo menos, 150 extratos vegetais, que podem ser usados nesses produtos, sendo boas alternativas na formulação de produtos de base natural. Costumam ser utilizados os extratos vegetais etanólico, glicólico e seco.

Eles estão entre os principais ingredientes naturais, com destaque para os extratos frutais, em razão de seus compos-

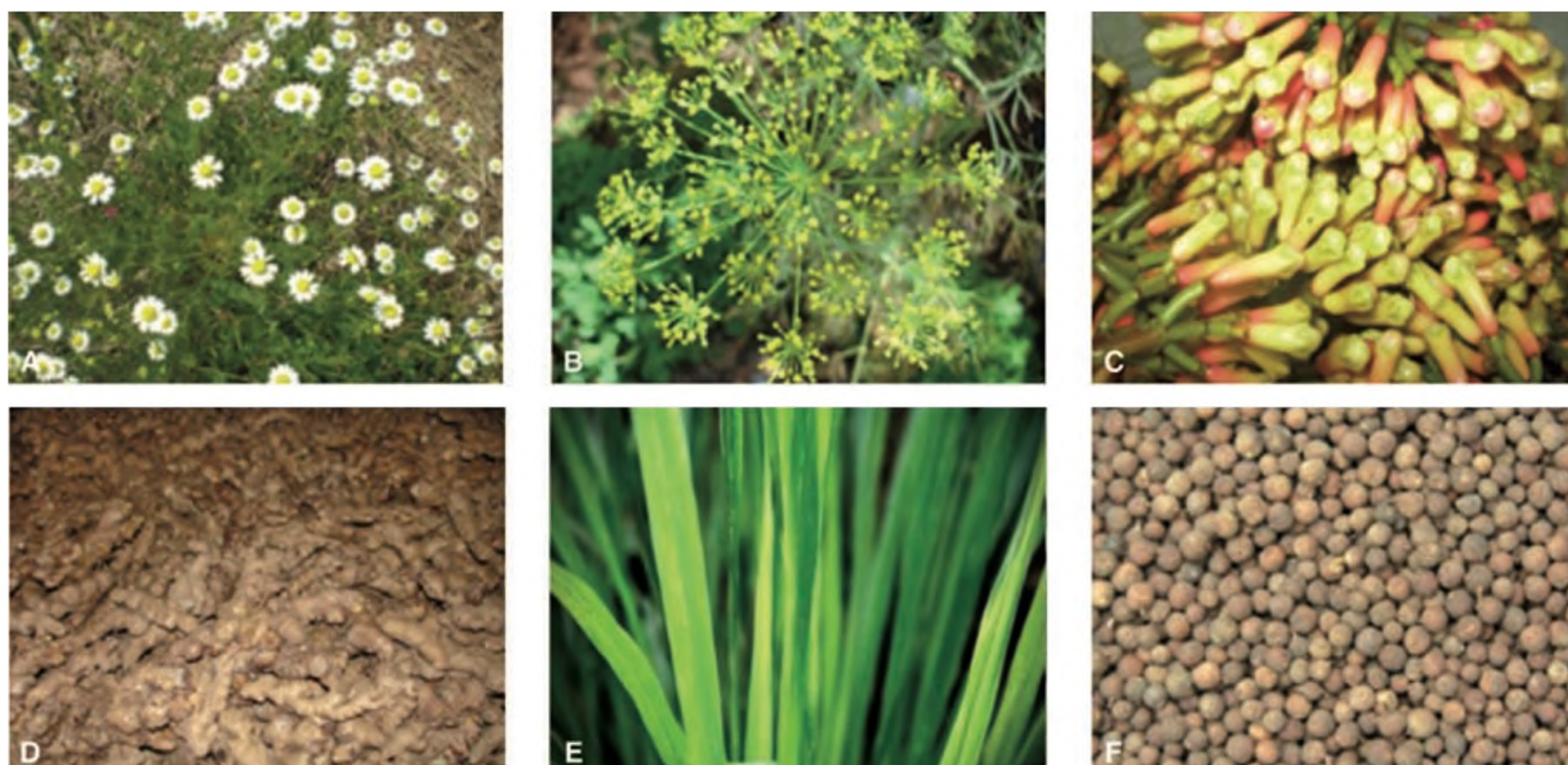


Figura 33.6 Detalhes de algumas espécies aromáticas: (A) camomila (*Chamomilla recutita*); (B) erva-doce (*Foeniculum vulgare*), (C) cravo (*Syzygium aromaticum*), (D) gengibre (*Zingiber officinale*), (E) capim-limão (*Cymbopogon citratus*), (F) pimenta-da-jamaica (*Pimenta dioica*).

tos ativos e pelo reconhecimento científico de que as frutas são aliadas da beleza. Dentre as frutas utilizadas, tem-se o abacaxi (*Ananas sativa*), a acerola (*Malpighia glabra*), o caju (*Anacardium occidentale*), a carambola (*Averrhoa carambola*), o guaraná (*Paullinia cupana*), o kiwi (*Actinidia chinensis*), o limão (*Citrus limon*), a maçã (*Pyrus malus*), o mamão (*Carica papaya*), a manga (*Mangifera indica*), o maracujá (*Passiflora* spp), a melancia (*Citrus vulgaris*), o melão (*Cucumis melo*), o morango (*Fragaria vesca*), o pêssego (*Prunus persica*), a romã (*Punica granatum*), a tangerina (*Citrus tangerina*) e a uva (*Vitis vinifera*). Há ingredientes compostos por vários extratos de frutas, como o AHA *fruit acids*, 50% composto de extrato de maracujá, limão, abacaxi e uva, entre outras substâncias.

Além das frutas, as flores (p. ex., a calêndula – *Calendula officinalis*), as folhas (p. ex., o agrião – *Nasturtium officinalis*), as raízes (p. ex., a bardana – *Arctim lappa*), as sementes (p. ex.,

o aipo – *Apium graveolens*) e as cascas (p. ex., salgueiro – *Salix alba*) são empregadas na fabricação dos extratos vegetais. Suas propriedades cosméticas e cosmeceúticas são: hidratação, adstringência, antiacne, antisséptica, antisseborreica, tonificante, emoliente, umectante, calmante, rubefaciente, revitalizante, anti-inflamatória, vasoprotetora, refrescante, antioxidante, suavizante, emoliente, descongestionante e regeneradora.

Na criação de novos fitocosméticos com extratos vegetais, é importante considerar as características químicas dos princípios ativos e as funções biológicas. As Tabelas 33.9 e 33.10 mostram como as propriedades biológicas são organizadas e comparadas entre as plantas candidatas, podendo-se selecionar o extrato que atender melhor às exigências de determinada aplicação clínica. Neste exemplo, observamos uma preparação para pele manchada e antienvhecimento. A Figura 33.11 apresenta algumas espécies empregadas na produção de extratos vegetais.

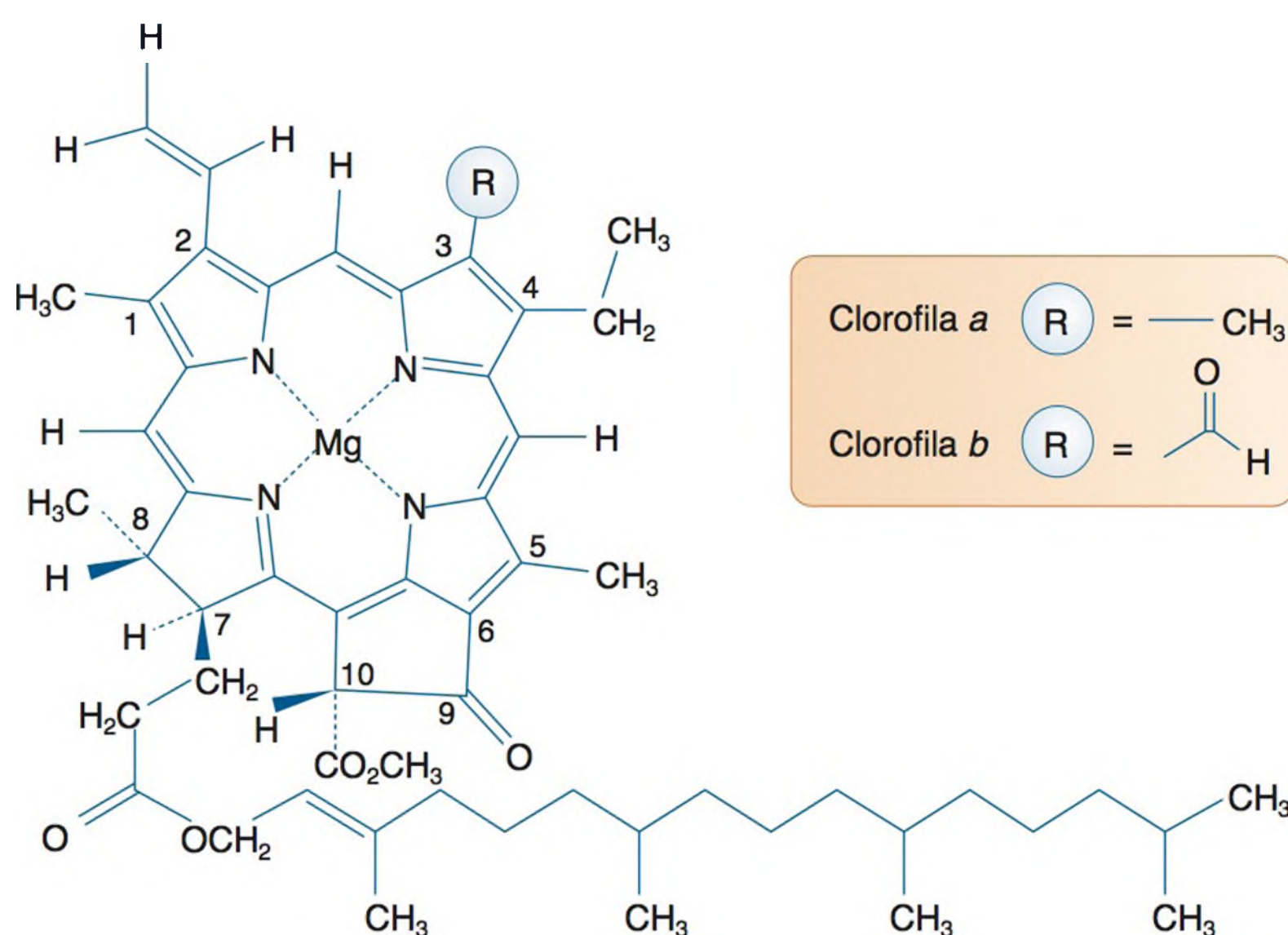


Figura 33.7 Estrutura química da clorofila a e da clorofila b.

Tabela 33.8 Corantes e pigmentos naturais utilizados na indústria de cosméticos e cosmecêuticos.

Cor		Nome da planta	Nome científico	Parte usada
Vermelho-amaranto		Amaranto	<i>Amaranthus candatus</i> <i>Celosia cristata</i> <i>Chenopodium amaranticolor</i>	Folhas Inflorescência Folhas
Vermelho		Beterraba	<i>Beta vulgaris</i> <i>Portulaca grandiflora</i>	Raízes
Vermelho		Páprica	<i>Capsicum anuum</i>	Frutos
Vermelho-alaranjado		Tomate	<i>Solanum lycopersicum</i>	Frutos
Vermelho – tons de <i>henna</i>		<i>Henna</i>	<i>Lawsonia inermis</i>	Folhas
Laranja		Urucum	<i>Bixa orellana</i>	Sementes
Laranja – tons castanhos		Caramelo		Gomos
Marrom		Cacau	<i>Theobroma cacao</i>	Sementes
Amarelo-alaranjado		Dendê Cenoura Cártamo	<i>Elaeis guineensis</i> <i>Daucus carota</i> <i>Carthamus tinctorius</i>	Frutos Raízes
Amarelo		Cúrcuma Açafrão	<i>Curcuma longa</i> <i>Crocus sativus</i>	Rizomas Estigma
Amarelo-ouro a brilhante		Jasmim Pratol	<i>Gardenia jasminoides</i> <i>Trifolium pratense</i>	
Amarelo-envelhecido		Camomila Resedá	<i>Chamomilla recutita</i> <i>Reseda luteola</i>	Flores Folhas/sementes
Amarelo-limão		Rabo-de-foguete Giesta	<i>Tagetes erecta</i> <i>Genista tinctoria</i>	Folhas
Verde-clorofila		Capim Alfafa Espinafre Urtiga	Poaceae <i>Medicago sativa</i> <i>Spinacia oleracea</i> <i>Urtiga dioica</i>	Folhas
Verde-cobre clorofila		Capim Espinafre Urtiga	Poaceae <i>Spinacia oleracea</i> <i>Urtiga dioica</i>	Folhas
Azul-escuro brilhante		Camomila-alemã Mil-folhas Losna	<i>Chamomilla recutita</i> <i>Achillea millefolium</i> <i>Artemisia absinthium</i>	Flores Folhas Folhas
Azul-gardênia		Gardênia Alga-azul	<i>Gardenia jasminoides</i> Spirulina	Frutos* Frutos**
Azul		Índigo Índigo-alemão	<i>Indigofera tinctoria</i> <i>Isatis tinctoria</i>	Folhas Folhas
Vermelho/roxo/azul		Mandarim	<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	Raízes***
Violeta-púrpura		Pau-campeche	<i>Haematoxylum campechianum</i>	Lenho
Lavanda e tons de rosa		Amora Lavanda Fitolaca	<i>Morus spp</i> <i>Lavandula vera</i> <i>Phytolacca americana</i>	Frutos Flores Frutos
Rosa a tons de vinho		Uva Vinagreira Sabugueiro	<i>Vitis vinifera</i> <i>Hibiscus sabdariffa</i> <i>Sambucus nigra</i>	Frutos Frutos

*Fermentação; **Modificada pela reação comum do aminoácido; ***A cor depende do pH e do sistema de solventes: com pH < 7, o extrato é vermelho-intenso, na faixa neutra é roxo e, em meio alcalino fraco, é roxo-azulado; com pH > 10, o extrato é azul-intenso.



Figura 33.8 Fotos de plantas corantes: (A) Urucum (*Bixa orellana*); (B) açafraão-da-terra (*Curcuma longa*); e (C) mil-folhas (*Achillea millefolium*).

Tabela 33.9 Plantas com propriedades ideais para pele manchada.

Espécie botânica	Controle de oleosidade	Antibacteriano	Anti-inflamatório	Anti-irritante	Tranquilizante/ calmante	Cicatrizante/ regenerador
A	*	*	*	—	—	—
B	*	*	*	—	—	—
C	*	*	*	*	*	*
D	—	*	*	*	*	—
E	—	*	*	*	—	—
F	—	*	*	—	—	*
G	—	*	*	—	—	—
H	—	*	*	*	*	—
I	—	*	*	*	*	*
J	—	*	*	*	*	*

*Propriedades citadas na literatura.

■ Óleos, manteigas e ceras vegetais

Os lipídios são produtos do metabolismo primário de plantas, insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos. Os óleos e manteigas vegetais são triglicerídios extraídos de vegetais ricos nesses ésteres, os quais são formados, principalmente, por ácidos graxos insaturados (óleos) e saturados (manteigas). Costumam ser extraídos por prensagem mecânica.

As maiores famílias, consideradas fontes importantes de plantas oleaginosas, são: Asteraceae, Euphorbiaceae, Papaveraceae, Sapindaceae, Simaroubaceae e Leguminosae. A família Arecaceae tem potencial, para, futuramente, ser o maior grupo produtor de óleo. A maior parte das palmeiras tem alta produção de óleo e produz um ou dois tipos bási-

cos originários da polpa e/ou da semente. Os óleos de origem vegetal são compostos, em sua maioria, pelos seguintes ácidos graxos: linoleico, linolênico, oleico, palmítico e palmitoleico.

Foram descritas 78 espécies oleaginosas com potencial de uso em cosméticos, cosmecêuticos e produtos para cuidados da pele. No total, identificaram-se 74 gêneros e 45 famílias botânicas. As famílias com maior número de representantes foram Rosaceae, Anacardiaceae e Asteraceae.

O Brasil tem grande diversidade de palmeiras (Figura 33.9). São encontradas mais de 100 espécies delas na Amazônia. A maioria das usadas como alimento pelos primeiros povos possui mesocarpo com amido e óleo em diferentes proporções. Algumas palmeiras oferecem grande quantidade de óleo a partir da polpa do fruto (mesocarpo); outras, da semente; e

Tabela 33.10 Plantas com propriedades ideais para produtos antienvelhecimento.

Espécie botânica	Regeneração da pele	Colágeno	Proteção solar	Antioxidante	Fitoestrogênicos	Hidratante nutritivo	Estimulante circulatório	Redução de inchaço	Adstringente
K	—	*	*	*	—	—	—	—	*
L	*	—	*	*	—	—	—	—	—
M	*	—	—	*	*	*	*	*	*
N	*	*	—	—	—	—	*	*	—
O	*	*	*	*	—	—	—	—	—
P	*	*	—	—	—	—	*	—	*
Q	—	*	*	*	—	*	—	—	—
R	*	—	*	*	—	*	—	*	*
S	*	—	*	*	*	*	—	*	*

*Propriedades citadas na literatura.



Figura 33.9 Plantas utilizadas como matérias-primas de extratos vegetais: (A) erva-mate (*Ilex paraguariensis*); (B) cavalinha (*Equisetum* sp); (C) guaraná (*Paullinia cupana*); (D) maracujá (*Passiflora alata*); (E) hortelã-pimenta (*Mentha piperita*); (F) graviola (*Annona muricata*).

outras, de ambos. O óleo do mesocarpo tende a ser rico em ácidos oleico (monoinsaturado) e/ou palmíticos (saturado). Quando se trata do óleo da semente, este tende a ser rico em ácido láurico (saturado). A Tabela 33.11 apresenta uma lista de espécies oleaginosas da Amazônia brasileira utilizadas em produtos cosméticos, cosmecêuticos e de higiene pessoal.

Os óleos vegetais são extremamente importantes na indústria cosmética, por serem fonte de ácidos graxos, ésteres e

alcoóis graxos, que, modificados quimicamente, constituirão emulsionantes, emolientes, espessantes, agentes filmogênicos etc. Na indústria, esses óleos vegetais são usados em substituição a componentes não renováveis das formulações.

Com relação às ceras, são conhecidos vários produtos isolados de fontes naturais que, considerando a semelhança (textura, ponto de fusão) com a cera de abelhas, têm sido utilizados pelo ser humano desde a antiguidade. Do ponto de vista químico,

Tabela 33.11 Espécies oleaginosas da Amazônia brasileira utilizadas em produtos cosméticos, cosmecêuticos e produtos de higiene pessoal.				
Planta	Nome científico	Família	Parte usada	Óleo/manteiga
Açaí	<i>Euterpe oleracea</i>	Arecaceae	Polpa	Óleo
Amendoim	<i>Arachis hypogaea</i>	Fabaceae	Semente	Óleo
Andiroba	<i>Carapa guianensis</i>	Meliaceae	Semente	Óleo
Babaçu	<i>Orbygnia speciosa</i>	Arecaceae	Amêndoa	Óleo
Bacaba	<i>Oenocarpus bacaba</i>	Arecaceae	Polpa	Óleo
Bacuri	<i>Platonia insignis</i>	Clusiaceae	Semente	Manteiga
Buriti	<i>Mauritia flexuosa</i>	Arecaceae	Polpa	Óleo
Cacau	<i>Theobroma cacao</i>	Malvaceae	Semente	Manteiga
Castanha	<i>Bertholletia excelsa</i>	Lecytidaceae	Amêndoa	Óleo
Cupuaçu	<i>Theobroma grandiflorum</i>	Malvaceae	Semente	Manteiga
Inajá	<i>Maximiliana maripa</i>	Arecaceae	Amêndoa	Óleo
Maracujá	<i>Passiflora edulis</i>	Passifloriaceae	Sementes	Óleo
Mucajá	<i>Acrocomia aculeata</i>	Arecaceae	Polpa e amêndoa	Óleo
Murumuru	<i>Astrocaryum murumu</i>	Arecaceae	Amêndoa	Manteiga
Patauá	<i>Oenocarpus bataua</i>	Arecaceae	Polpa	Óleo
Pracaxi	<i>Pentaclethra macroloba</i>	Fabaceae	Semente	Óleo
Tucumã	<i>Astrocaryum vulgare</i>	Arecaceae	Polpa e amêndoa	Óleo
Ucuúba	<i>Virola surinamensis</i>	Myristicaceae	Semente	Manteiga



Figura 33.10 Frutas oleaginosas da Amazônia: detalhes do tucumã. (A) cachos e (B) frutos; muajá, (C) cacho e (D) frutos; inajá, (E) cacho e (F) frutos; e açai, (G) cacho e (H) frutos.

mico, as ceras são misturas complexas de compostos lipofílicos de médio peso molecular. Formam uma delgada camada que se distribui sobre a superfície dos seres vivos de *habitat* terrestre. Dada sua lipofilia, servem de barreira primária para evitar a dessecação por evaporação de água contida no organismo.

Elas são, ainda, ingredientes sólidos e flexíveis à temperatura ambiente, com ponto de fusão elevado (82,5°C a 86°C). A cera de carnaúba (*Copernicia prunifera*) ou a cera de candelila (*Euphorbia antisyphilitica*) costumam ser duras, quebradiças, insípidas e inodoras. São incorporadas para aumentar a dureza, a rigidez e a resistência. O rendimento médio de pó cerífero e de cera é influenciado por fatores ambientais, além de variar fortemente também conforme o tipo de folha e o modo de secagem no processo de extração do pó.

Tabela 33.12 Ceras como ingredientes vegetais usados na fabricação de produtos “verdes” e os substitutos sintéticos (fonte de recurso não renovável – “não verde”).	
“Verde”	“Não verde”
Cera de abelha	Cera microcristalina
Cera de carnaúba (<i>Copernicia prunifera</i>)	Ozocerite*
Cera de candelilla (<i>Euphorbia antisyphilitica</i>)	Ceresinas*
Cera japonesa (<i>Rhus verniciflua</i>)	Parafina e derivado de petróleo
Cera da casca de laranja (<i>Citrus aurantium dulcis</i>)	Ceras siliconadas
Cera de azeitona	Ceras sintéticas

*Ceras derivadas do petróleo.

Cerca de 30 países importam a cera de carnaúba do Brasil, sendo os EUA e o Japão os maiores compradores deste produto. A Tabela 33.12 apresenta ceras adequadas para o desenvolvimento de produtos “verdes” e produtos convencionais.

► Produtos cosméticos e cosmecêuticos orgânicos

Os consumidores estão cada vez mais interessados no “mundo por trás do produto” e, assim, a rastreabilidade, o comércio justo e a responsabilidade social estão se tornando cada vez mais importantes. A certificação garante a rastreabilidade das matérias-primas em toda a cadeia produtiva, inclusive em embalagens.

A classificação desses produtos certificados é definida a seguir.

► **Naturais.** Produtos que contêm, em sua formulação, pelo menos, 5% de matérias-primas orgânicas certificadas ou FSC (Forestry Stedwardship Council – Conselho de Manejo Florestal, em português). Os 95% restantes podem incluir matérias-primas naturais não certificadas ou substâncias permitidas para formulações naturais (água e sal não são considerados para este cálculo).

► **Feitos com ingredientes ou matérias-primas orgânicos.** Produtos que contêm em sua formulação, no mínimo, 70% (e no máximo 95%) dos componentes com certificação orgânica ou FSC, descontando-se água e sal. A fórmula restante pode ser composta por água, matérias-primas naturais (não certificadas) ou permitidas para formulações orgânicas.

► **Orgânicos.** Produtos que contêm em sua formulação, pelo menos, 95% de matérias-primas certificadas orgânicas ou FSC (exceto água e sal). Os 5% restantes da fórmula podem conter matérias-primas naturais não certificadas, provenientes de agricultura e extrativismo, ou substâncias permitidas para formulações naturais, como água.

► **Orgânico e natural.** Nas formulações, são proibidas matérias-primas com corantes e fragrâncias sintéticas, polietilenoglicóis, quaternários de amônio, silicones, óleo mineral, vaselina, parafinas, conservantes e dietanolamidas.

Uma matéria-prima somente poderá ser classificada como orgânica e receber esta certificação se for 100% orgânica, ou seja, se obedecer a todos os critérios de produção, extração e processamento para um produto orgânico.

A Ecocert, maior empresa certificadora de produtos ecológicos e orgânicos, foi criada na França em 1991, quando

do advento do primeiro regulamento orgânico oficial da Comunidade Europeia (CEE 2092/91). Ela atua em mais de 80 países e conta com mais de 200 fabricantes certificados.

De maneira geral, o IBD (Instituto Biodinâmico) e a Ecocert têm diferentes tipos de certificação, mas com vários pontos em comum. O IBD e a Ecocert não consideram a água como ingrediente orgânico, nem natural. Em relação à rotulagem, o IBD considera selo natural e orgânico diferentes, porém a Ecocert não diferencia um do outro em seu selo. Em relação a matérias-primas vegetais, ambos os certificadores concordam quanto à definição deste tipo de matéria-prima, aos métodos de obtenção/purificação das mesmas e aos critérios de cultivo e exportação. Um mesmo tipo de raciocínio se aplica em relação às matérias-primas minerais, o que é possível desde que o processo de obtenção delas não provoque danos ambientais.

► Conclusão

Nas últimas décadas, o interesse pelos fitocosméticos vem crescendo, o que estimulou, também, as pesquisas e as descobertas científicas nesta área. A natureza pode ajudar, e muito, as empresas cosméticas e cosmeceúticas no desenvolvimento de produtos a serem colocados no mercado, porém cabe a nós respeitarmos políticas extrativistas, a fim de mantermos as fontes produtoras e, principalmente, criarmos parcerias empresa-comunidade que sejam proveitosas para ambos os lados.

► Bibliografia

- Aburjai T, Natsheh FM. Plants in cosmetics. *Phytother Research*. 2003 Nov; 17(9):987-1000.
- Aharoni A, Galili G. Metabolic engineering of the plant primary-secondary metabolism interface. *Curr Opin Biotechnol*. 2011 Apr; 22(2):239-44.
- Almeida MR, Pinto AC. Uma breve história da química brasileira. *Cienc Cult*. São Paulo Jan. 2011; 63(1).
- Anvisa. Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000 (D.O.U. 31/08/00) http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/html/79_2000.pdf.
- Arruda AC. Cosmeceúticos: um caminho para a valorização da biodiversidade amazônica. *T&C Amazônia*, June 2008 VI(14:23-4).
- Athar M, Nasir SM. Taxonomic perspective of plant species yielding vegetable oils used in cosmetics and skin care products. *African Journal of Biotechnology*. 2005; 4(1):36-44.
- Balandrin MF, Klocke JA, Wurtele ES, Bollinger WH. Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science*. 1985 Jun 7; 228(4704):1154-60.
- Balick MJ. Amazonian oil palms of promise: a survey. *Economic Botany*. 1979; 33(1):11-28.
- Bezerra DC, Gomes JMA. A competitividade da cera de carnaúba piauiense. *Veredas Favip*, Caruaru, jan/jun, 2005; 2(1):96-101.
- Bezerra SV, Rebello T. *Guia de produtos cosméticos*. São Paulo: Editora Senac, 1996. 100 p.
- Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr*. mai/ago, 1999; 12(2):123-130.
- Bizzo H, Hovell AMC, Rezende CM. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Quím Nova*. 2009; 32(3).
- Blanco-D'Ávila F. Beauty and the body: the origins of cosmetics. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Mar, 105(3):1196-204.
- Borella JC. Ativos vegetais utilizados em produtos farmacêuticos e cosméticos. <http://www.misodor.com/Ativos%20Vegetais.pdf>. Acesso em 10.03.2011.
- Brandão MGL. Dossiê técnico: produção de chás e extratos de plantas medicinais. Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais Cetec, 2007. <http://sbtrt.ibict.br/dossie-tecnico/downloadsDT/MTc1>
- Burdett BC. The Colour Index: the past, present and future of colorant classification. *J Soc Dyers Colour*. 1982; 98:114-120.
- Cai Y, Sun M, Corke H. Antioxidant activity of betalains from plants of the amaranthaceae. *J Agric Food Chem*. 2003 Apr 9; 51(8):2288-94.
- Carvalho P, Proto MC, Patruno C et al. The first cosmetic treatise of history. A female point of view. *Int J Cosmet Sci*. 2008, apr; 30(2):79-86.
- Castellani DC. Critérios para o manejo sustentado de plantas medicinais em ecossistemas da Mata Atlântica. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2002, 280 p. (Doutorado em Fitotecnia).
- Chomchalow N. Production of aromatic plants in Asia – An Overview. 2002. 12 p. <http://www.journal.au.edu/au techno/2002/jul2002/article8.pdf>.
- Clement CR, Lleras Pérez E, Leeuwen J. O potencial das palmeiras tropicais no Brasil: acertos e fracassos das últimas décadas. *Agrociências*, Montevideu. 2005; 9(1-2):67-71.
- Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF/SP). *Indústria*. 2ª Ed. Fev. 2010. 7-19 p. www.crfsp.org.br/.
- Cosmeticosbr. A tendência das certificações. 2007. <http://www.cosmeticosbr.com.br/conteudo/materias/materia.asp?id=1379>.
- Cotton CM. *Etnobotany: principles and applications*. John Wiley & Sons, 424 p. 1996.
- Dittmar H. Mercado de cosméticos naturais. www.planetaorganico.com.br (Biofach America Latina, 2005).
- Duarte MR, Siebenrok MCN, Empinotti CB. Anatomia comparada de espécies de arnica: *Porophyllum ruderale* (Jacq.) Cass. e *Chaptalia nutans* (L.) Pohl. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2007; 28(2):193-201.
- Dweck AC. Natural ingredients for colouring hair. *Journal of Cosmetic Science*. 2002; 24(5):287-302.
- Enriquez G. *Trajetória tecnológica dos produtos naturais e biotecnológicos derivados na Amazônia*. Belém: UFPA. NUMA, 2001.168 p.
- Esteves S. Extração de princípios ativos. Informação não publicada.
- Fahn A. Secretory tissues in vascular plants. *New Phytol*. 1988; 108:229-257.
- FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations. Non-wood forest products 1: Flavours and fragrances of plant origin, 1995. <http://www.fao.org/docrep/V5350e/V5350e00.htm#Contents>.
- FDA Guidance for Industry – Botanical FDA Guidance for Industry – Botanical Drug Products <http://www.fda.gov/cder/guidance/1221dft.htm>.
- FDA, 2011 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/1221dft.htm>).
- Ferreira CS. Comportamento de populações de carnaubeira em diferentes estágios de desenvolvimento no município de União (PI). Teresina: UFPI 2009. 60 p.
- Ferreira SH. *Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil*. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1998. 132 p.
- Fonseca SGC. Farmacotécnica de fitoterápico. Fortaleza: Departamento de Farmácia – FFOE/UFC 2005. 64 p. http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF
- Food Ingredients Brasil. Dossiê corantes. Nº 9: 40-59, 2009. www.revista-fi.com
- Franz CH. Genetics. In: Waterman PG. (Ed.). *Volatile oil crops: their biology, biochemistry and production*. London: Longman Scientific & Technical, p. 63-96, 1993.
- Freitas PC. Princípios ativos de origem vegetal. *Cosmetics & Toiletries*. set/out 1990; 2.
- Gallembek F, Csordas Y. Cosméticos: a química da beleza. 38 p. http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20leitura/conteudos/SL_cosmeticos.pdf. Acesso em 09/03/2011.
- García AA, Carril EP. Metabolismo secundário de plantas. Madrid: *Reduca* (Biología). Serie Fisiologia Vegetal. 2009; 2(3):119-45.
- Global Insight. A study of the European cosmetics industry – Executive Summary – November 2007 <http://pt.scribd.com/doc/53126901/A-study-of-the-European-cosmetics-industry-2007-4561>.
- Green CL. Natural colourants and dyestuffs: A review of production, markets and development potential. Non-Wood Forest Products. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1995. 4v., 116p.
- Harbone JB. *Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis*. 3rd ed. Chapman & Hall, 1998.302 p.
- Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson E. Families yielding important phytopharmaceuticals. In: *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. p. 32-47. 2003.
- Huber LS, Rodriguez-Amaya DB. Flavonóis e flavonas: fontes brasileiras e fatores que influenciam a composição em alimentos. *Alim Nutr*. jan/mar. 2008; 19(1):97-108.
- IBD – Instituto Biodinâmico. Cosméticos orgânicos e naturais. 2009. <http://www.ibd.com.br/downloads/COSMETICOS%20ORG%20C3%82NICOS-%20CERTIFICA%C3%87%C3%83O.pdf>.
- IBD – Instituto Biodinâmico. Diretrizes para a certificação de produtos de saúde e beleza orgânicos e naturais e para matérias primas orgânicas e

- naturais. 2009. http://www.ibd.com.br/downloads/8_1_2_C_Diretrizes_IBD_Cosmeticos_2aEd_062009.pdf.
- IBD – Instituto Biodinâmico. Matéria-prima permitida para uso em cosméticos naturais e orgânicos certificados. 2009. http://www.ibd.com.br/downloads/MP_Permitidas_Cosmticos_IBD_04_09.pdf
- Ikan R. *Natural products: a laboratory guide*. 2nd ed. Academic Press, 1991. 360 p.
- Kapoor VP. Herbal cosmetics for skin and hair care. *Natural Product Radiance*. 2005; 4(4):306-314.
- Knudsen JT, Tollsten L, Bergs-Tröm LG. Floral scents: a checklist of volatiles compounds isolated by head-space techniques. *Phytochemistry*. 1993; 39:253-280.
- López CAA. Considerações gerais sobre plantas medicinais. *Ambiente: Gestão e Desenvolvimento*. 2006; 1(1):19-27.
- Macedo IV, Gemal AL. A produção de fitomedicamentos e a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farm*. 2009; 90(4):290-297.
- Macedo NE. Biodiesel: diversidade de matérias-primas. *Jornal da Bioenergia*. 2003. www.canalbioenergia.com.br/.../mzhzrmwcksodtzwgmcxqhnaulu-vvpj.pdf.
- Mann C, Staba EJ. The chemistry, pharmacology and commercial formulations of chamomile. In: Craker LE, Simon JE (eds.). *Herbs, spices and medicinal plant. Recent advances in botany, horticulture and pharmacology*. Phoenix: Oryx Press. 1986, p. 235-80.
- Marques CA. Importância econômica da família Lauraceae Lindl. *Floresta e Ambiente*, jan/dez. 2001; 8(1):195-206. <http://www.if.ufrj.br/revista/pdf/Vol8%20195A206.pdf>
- Martins ER, Castro D, Castellani DC, Dias JE. *Plantas medicinais*. Viçosa: UFV, Impr. Univ., 1995. 220 p.
- Meneguetti Q. A tendência à utilização de produtos sustentáveis no setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. *Solabia*. ago. 2007.
- Miean KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetine, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Food Chem*. 2001 Jun; 49(6):3106-12.
- Monte C. Fitos e interfaces. *T&C Amazônia*. Junho de 2007; V(11).
- Mookherje BD et al. The chemistry of flowers, fruits and spices: live versus dead – a new dimension in fragrance research. *Pure Appl Chem*. 1990; 62(7):1357-64.
- Moraes Castro M, Leitão-Filho HF, Monteiro WR. Utilização de estruturas secretoras na identificação dos gêneros de Asteraceae de uma vegetação de cerrado. *Revta Brasil Bot*. dez. 1997; 20(2):163-174.
- Moyna P, Heinzen H. Lípidios: química y productos naturales que los contienen. In: Simões MCO, Schenkel EP, Gosman G et al. (org.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 4. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2002. p. 365-425.
- Packer JF, Luz MMS. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Jan./Mar. 2007; 17(1):102-7.
- Pegoraro RL, Falkenberg MB, Voltolini CH, Santos M, Paulilo MTS. Produção de óleos essenciais em plantas de *Mentha x. piperita* L. var. *piperita* (Lamiaceae) submetidas a diferentes níveis de luz e nutrição do substrato. *Revista Brasil Bot*. out.-dec. 2010; 33(4):631-7.
- Pesce C. *Oleaginosas da Amazônia*. 2. ed. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, Núcleo de Estudos Agrários e Desenvolvimento Rural, 2009. 334 p.
- Pinto A. O Brasil dos viajantes e dos exploradores e química de produtos naturais brasileira. *Química Nova*. 1995; 18(6):608-15.
- Plano Amazônia Sustentável. Ministério da Integração Nacional/Ministério do Meio Ambiente, v. 1. 2004. 113 p. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pas.pdf>
- Prado MA, Godoy HT. Teores de corantes artificiais em alimentos determinados por cromatografia de alta eficiência. *Quím Nova*. 2007; 30(2):268-73.
- Química e Derivados. Cresce o interesse por certificação orgânica. *Revista Química e Derivados*. Março de 2009; 483.
- Rada FEF, Cordero DA, Gutiérrez DAM. *Manual de introducción a la botánica*. 2. ed. Editorial Publicaciones Integrales, 2007. 277 p.
- Resende CM. Produtos naturais e seu papel no desenvolvimento de fragrâncias e flavors. In: XXVI RESEM (Reunião Anual sobre Evolução, Sistemática e Ecologia Micromoleculares). UFF: Instituto de Química, 2004.
- Revilla J. *Apontamento para a cosmética amazônica*. Manaus: Sebrae-AM/INPA, 2002. 532 p.
- Rizzini CT, Mors WB. *Botânica econômica brasileira*. 2. ed. Rio de Janeiro: Âmbito Cultural, 1995. 248 p.
- Rossi T. Corantes Naturais: Fontes, Aplicações e Potencial para Uso da Madeira. IPEF – Tecnologia de Produtos Florestais, jul. 2008. Disponível em: <http://www.ipef.br/tecprodutos/corantes.asp>. Acesso em 24/08/2011.
- Santos RI. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: Simões MCO, Schenkel EP, Gosman G et al. (org.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 4. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2002. 333-364 p.
- Schroeder W. *Sustainable cosmetic product development*. EUA: Allured Books, 2011. 384 p.
- Silva Santos A, Bizzo HR, Antunes MAS, D'Ávila IA. A proteção patentária na utilização de óleos essenciais e compostos terpênicos para o desenvolvimento tecnológico industrial. *Rev Bras Plantas Medicinais*. 2006; 8(4):14-22.
- Streit N, Canterle LP, Canto MW, Hecktheuer LHH. As clorofilas. *Cienc Rural*. Santa Maria, mai/jun, 2005; 35(3):748-755.
- Stuchlík M, Zák S. Vegetable lipids as components of functional foods. *Biomed Papers*. 2002; 146(2):3-10.
- Svoboda KP, Hampson JB. Bioactivity of essential oil of selected temperate aromatic plants: antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and other related pharmacological activities. *Proceedings NAHA*, 25 a 28 sep., St. Louis Missouri, EUA 105-127. 1999.
- Tiedtke J. Information requirements for botanical cosmetic ingredients. *Cosmetic Sci Technology*. 2006. 7 p.
- Tzin V, Galili G. New insights into the shikimate and aromatic amino acids biosynthesis pathways in plants. *Mol Plant*. 2010 Nov; 3(6):956-72.
- Valfré H. Fitocosmética. *Cosmetics & Toiletries*. set/out 1990; 2(5):9-14.
- Volp ACP, Renhe IRT, Stringueta PC. Pigmentos naturais bioativos. *Alim Nutr*. jan/mar. 2009; 20(1):157-166.
- Von Elb JH. Colorantes. In: Fennema OW. *Química de los alimentos*. 2. ed. Zaragoza: Wisconsin – Madison, 2000, p. 782-799.
- Zaharenko N. Extratos vegetais: via natural para cosméticos. *Cosmetics & Toiletries*. set/out 1990; 2(5):16-7.
- www.ctfa-incapplication.org/. Acessado em 27 de setembro de 2011.
- <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/inci.htm>. Acessado em 27 de setembro de 2011.
- <http://www.colour-index.org/>. Acessado em 27 de setembro de 2011.
- <http://www.ctfa.org>. Acessado em 27 de setembro de 2011.
- <http://www.ipef.br/tecprodutos/corantes.asp>. Acessado em 27 de setembro de 2011.

34

Íons e Metais Cosmecêuticos

Maria da Glória Martin Sasseron

Soraya de Lima Martin

- Introdução, 358
- Classificação dos metais, 358
- Metais pesados em maquiagens e cosmecêuticos, 361
- Bioeletridade e minerais, 362
- Conclusão, 362
- Bibliografia, 363

► Introdução

O culto ao belo sempre esteve ligado à história do homem. Os cosméticos fazem parte dela, pois são conhecidos registros pré-históricos que relatam o uso de pigmentos extraídos de frutas, como, por exemplo, a amora, que embelezavam as mulheres da época. No sarcófago de Tutancâmon (1400 a.C.), descoberto no século 20, foram encontrados cremes, unguentos, incensos e óleos, provavelmente destinados ao tratamento do corpo.

O uso de íons metálicos está descrito no mais antigo texto médico registrado (aproximadamente 1500 a.C.), o papiro de Êber do Egito antigo. Por exemplo, a calamina (um material natural que contém óxido de zinco) foi descrita por tratar muitas enfermidades da pele e dos olhos; minerais verdes à base de cobre (provavelmente, malaquita) eram usados para feridas de queimaduras e prurido. Muitas dessas aplicações resistiram aos 3.500 anos seguintes da história, dando a primeira pista do verdadeiro mérito técnico. A importância dos íons metálicos é corroborada por investigações mais recentes, como aquelas que descrevem o impacto das deficiências nutricionais.

Produtos cosmecêuticos são bastante utilizados como produtos de beleza (pigmentos colorantes) ou como proteção da pele ao meio exterior (bloqueadores de luz UV). Em contato direto, podem afetar não somente a pele, mas, também, a saúde humana, e, quando excedem concentrações específicas, causam dermatites por irritação ou alérgicas.

► Classificação dos metais

Neste capítulo, classificaremos os metais utilizados como matéria-prima básica, os metais residuais não desejados, mas decorrentes do processo de extração ou industrialização, e os intencionalmente incorporados às formulações, mesmo sendo tóxicos (Tabela 34.1).

■ Zinco

O zinco é um elemento químico essencial para a vida: intervéem no metabolismo de proteínas e ácidos nucleicos, estimula a atividade de mais de 100 enzimas, colabora no bom funcionamento do sistema imunológico, é necessário para cicatrização dos ferimentos e intervém nas percepções de sabor e olfato e na

síntese de DNA. Foi descoberto pelo alemão Andreas Marggraf em 1746. Ele também pode ser usado em protetores solares, em forma de óxido, pois tem a capacidade de barrar a radiação solar e originar compostos com ácido pirrolidona carboxílico (p. ex., PCA de zinco) de ações antisseborreica, bacteriostática, antifúngica, hidratante e regeneradora da pele.

A Food and Drug Administration (FDA) classifica o óxido de zinco como corante isento de certificação. O óxido de zinco é seguro para uso em produtos de coloração, incluindo cosméticos e produtos para cuidados pessoais aplicados nos lábios e na área dos olhos, desde que obedeça a determinadas especificações. O óxido de zinco é também aprovado como corante de medicamentos, e utilizado como aditivo alimentar e como corante de alguns polímeros em contato com alimentos. A FDA também aprovou o uso de óxido de zinco para utilização em produtos de venda livre como protetores da pele e para uso anorretal. É utilizado como conservante e protetor solar em concentrações de até 25%.

O zinco é bastante comum em produtos como cremes para a acne e em xampus para problemas do couro cabeludo. A FDA também inclui o óxido de zinco na sua lista de substâncias geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) como nutrientes. Comprovou-se que o zinco reduz o dano celular e genético causado pela exposição à luz UV e aumenta a resistência dos fibroblastos da pele ao estresse oxidativo.

O óxido de zinco tem sido utilizado há muitos anos em uma gama de produtos cosméticos, como, por exemplo, hidratantes, produtos labiais, maquiagem, pó facial etc. A disponibilidade de partículas micronizadas, transparentes, enanométricas de óxido de zinco (Nanosun™) aumentou sua eficácia e superou o “branqueamento” do pó normal. Os consumidores têm o benefício de um produto transparente e natural, com elevados níveis de proteção dos raios solares UVA/UVB, tornando o produto esteticamente agradável.

A atividade observada do zinco pode ter as suas raízes em diversos efeitos:

- É um componente da superóxido desmutase e da metalotioneína, tendo ambas forte atividade antioxidante
- Ele também pode deslocar íons metálicos mais perigosos (como o cobre e o ferro), que causam formação de radicais livres baseados no oxigênio, devido à sua atividade oxidativa e redutora
- Não tem capacidade de gerar radicais, uma vez que ele não tem atividade redutora.

O zinco na sua forma biodisponível ajuda a melhorar a aparência saudável da pele, minimizando as linhas finas causadas pelo estresse ambiental, normalizando a superfície da pele. As apresentações de zinco disponíveis no mercado encontram-se no boxe a seguir, embora as mais utilizadas pela indústria cosmética sejam o óxido de zinco, o sulfato de zinco e o acetato de zinco.

Tabela 34.1 Classificação dos metais encontrados na natureza.

Metais essenciais	Metais residuais	Metais tóxicos
Zinco	Zinco	Mercúrio
Cobre	Chumbo	Chumbo
Magnésio	Prata	Arsênio
Selênio	Alumínio	Alumínio
Ferro	Ferro	
Potássio		
Cromo		
Titânio*		
Alumínio*		
Estrôncio**		

*Metais não essenciais de uso interno, mas de grande importância na indústria cosmética ou farmacêutica. **Metal ainda em estudo e de uso questionável.

Formas comerciais de zinco industrial disponíveis.

- Copolímero de acrilato/etileno de zinco
- Sulfato de zinco luminescente
- Acetato de zinco
- Carbonato de zinco
- Cloreto de zinco
- Zetisol zinco
- Cocossulfato de zinco
- Gluconato de zinco
- Glutamato de zinco
- Miristato de zinco
- Óxido de zinco
- Fenol-sulfato de zinco
- Piritionato de zinco
- Ricinoleato de zinco
- Estearato de zinco
- Sulfato de zinco
- Undecilenato de zinco

Sais de zinco

Podemos classificar os sais de zinco conforme os seguintes tipos.

- Óxido de zinco: composto químico de cor branca. Sua fórmula é ZnO e é pouco solúvel em água, porém muito solúvel em ácidos. É utilizado como inibidor do crescimento de fungos em pinturas e como antisséptico e adstringente de uso tópico. Está presente nas fórmulas de pomadas para dermatite de fraldas, indicadas para irritações leves da pele, queimaduras superficiais, escoriações e assaduras. Usa-se principalmente na indústria cosmética com a função de bloqueador solar, capaz de bloquear os raios UVA, UVB e infravermelho visível. Suas partículas são de escala nanométrica, e é muito utilizado por não interferir no pH final da formulação por longos períodos, além de ser totalmente tolerado até por bebês
- Sulfato de zinco (ZnSO_4): composto químico cristalino incolor, solúvel em água. A forma heptaidratada mais comum do ZnSO_4 é a $7\text{H}_2\text{O}$. É utilizado como conservante de peles e couros e, na medicina, como adstringente, emético e descongestionante ocular
- Acetato de zinco: agente antiplacas, utilizado em enxaguar bucais para reduzir a formação de CSV (compostos sulfurados voláteis), responsáveis pela halitose. Previne a formação de manchas causadas pela clorexidina
- Cloreto de zinco: sólido cristalino branco utilizado para cuidados pessoais; em produtos para a pele e dentais. Nestes últimos, reduz os odores da boca, agindo contra microrganismos existentes. A concentração habitual e aprovada pela FDA é de 0,1 a 0,25%.

Zinco na cicatrização

Os suplementos de zinco são úteis no tratamento de problemas cutâneos, como, por exemplo, nas úlceras dos membros inferiores, mas apenas nos casos cujos níveis iniciais de zinco se encontram reduzidos. As pomadas à base deste mineral, aplicadas diretamente na pele, parecem ser mais eficazes que os suplementos, na redução das infecções e na estimulação da cicatrização de feridas, exceto em casos de deficiência sérica deste metal, como ocorre na acrodermatite enteropática.

Apesar de não haver provas do efeito das nanopartículas de zinco no sistema imunitário, sabe-se que o excesso desse metal pode levar a uma carência de cobre e, conseqüentemente, ao mau funcionamento das enzimas que regulam os mecanismos fundamentais do corpo humano.

■ Cobre

O número de compostos de cobre usados em produtos de cuidado pessoal é bem menor do que o do zinco. Os peptídeos do cobre têm a função de bloquear a enzima 5α -redutase, responsável pela transformação da testosterona livre em di-hidrotestosterona, que, por sua vez, é responsável pelo processo de miniaturização do fio na alopecia androgenética. Esses peptídeos são eficientíssimos agentes SOD-miméticos que catalisam a reação de destruição do ânion superóxido (O_2^-) e que, como tal, impede esse radical livre, fortemente degenerativo, de aumentar os danos nos tecidos cutâneos.

Existe no mercado um produto que contém o triamino copper nutritional complex® (alanina-histidina-lisina-cobre), um peptídeo de cobre estudado especificamente para estimular o crescimento capilar. Segundo observação de diversos estudos clínicos, esse produto proporciona bons resultados na repara-

ção e na regeneração da pele que se faz sentir na melhora das condições do couro cabeludo, ajudando-o a suportar o estresse provocado por tratamentos com estimulantes do crescimento (minoxidil etc.), e evitar eventuais irritações, eritema, prurido e descamação daí decorrentes. Além disso, o produto mostrou ser capaz de promover a formação de vasos sanguíneos e de inibir localmente tanto o tipo I quanto o tipo II da enzima 5α -redutase.

Pesquisas mostraram também que, em uso tópico, quando associado à vitamina C e ao zinco, o cobre estimula a produção de elastina. Os hidratantes ricos em cobre têm grande quantidade de peptídeos de cobre que firmam a pele, restaurando a elasticidade. Participantes desses estudos relataram uma mudança rápida na pele com melhora e redução das linhas de expressão e rugas.

O íon cúprico catalisa a formação de pontes de dissulfeto que participam do processo de queratinização. Também catalisa a formação de colágeno, elastina, ácidos nucleicos e melanina, pois faz parte da tirosinase, um complexo proteico + cobre, que, conseqüentemente, intervém na pigmentação da pele e dos cabelos.

O cobre é essencial no trabalho da tireoide, catalisa as reações anti-inflamatórias e contém algumas metaloenzimas, como a citocromo oxidase e a urinase. O cobre tem ação antisséptica e bacteriostática, principalmente antiestreptocócica. Em sua forma biodisponível, é fundamental para manter os sistemas de defesa da pele, ajudando-a no processo de queratinização normal.

■ Silício

O silício é o elemento da vida. Sem a presença de silício na atmosfera, seria impossível a existência de vida no universo. É essencial para manutenção da saúde de todos os órgãos do corpo, especialmente na formação dos ossos. Estudos comprovam o uso do silício no tratamento terapêutico de doenças, como arteriosclerose, hipertensão e dermatite.

Trabalhos demonstram que a quantidade dessa substância no organismo humano diminui com a idade, devido a fatores como o envelhecimento, a exposição aos raios ultravioleta e a desidratação do tecido, sendo a reposição feita na forma de silício orgânico. O silício une-se por ligações do tipo hidrogênio a diferentes cadeias polissacarídicas e poliuronídicas, entre elas ou com proteínas, e é responsável pela sustentação da pele, pois exerce várias funções primordiais. Veja o box *Funções do cobre na pele*, adiante.

Trabalhos mostraram que o déficit de silício reduz a taxa de crescimento em ratos com anomalias no esqueleto e nos tecido conjuntivo. O quadro foi revertido após suplementação com silício. Sendo assim, o silício demonstrou ser um oligoelemento essencial para o processo de crescimento e para a sustentação do tecido conjuntivo.

Existem vários ativos contendo silício no mercado, tais como: Algisium C®, Argisil C®, Ascorbilane C®, Cafeisilane C®, Capillisil HC®, DSBC®, DSHC®, GPS®, Hidroxiprolisilane C®, Lasilum C®, Methiosilane C®, Proteosilane C®, Theophyllisilane C® e Tyrosilane C®.

■ Magnésio

É especialmente indicado para as reações biológicas da derme, auxiliando na transferência do íon sulfato do 3-fosfoadenosina-5-fosfossulfato (PAPS), forma ativa biológica deste

Funções do cobre na pele.

- Exerce papel fundamental na síntese de colágeno e glicosaminoglicanos
- Estimula a síntese das proteínas estruturais do tecido conjuntivo para transformar a prolina em hidroxiprolina, constituinte fundamental para o colágeno
- Aumenta a capacidade do tecido de reter água, por aumentar a concentração dos glicosaminoglicanos, e, por consequência, mantém a pele hidratada por mais tempo
- Equilibra o metabolismo cutâneo
- Retarda o processo de envelhecimento cutâneo
- Ação antioxidante por prevenir o fotoenvelhecimento
- Estimula os proteoglicanos, responsáveis por fixar os fatores de crescimento (TGF- β , FGF)
- Fortalece e combate o envelhecimento capilar
- Ação comprovada no fortalecimento e na manutenção da integridade das unhas
- Promove regeneração celular da pele
- Elemento fundamental da matriz óssea, prevenindo a osteoporose
- Regenera a matriz extracelular
- Exerce atividade fundamental na ligação transversal da queratina; por isso, é vital na manutenção da firmeza de pele, cabelos e unhas

último íon. A ação do íon magnésio está ligada à do cálcio e participa:

- Na produção de proteínas específicas com código genético, contribuindo para a estabilização da hélice dupla do DNA
- Na síntese e no uso de ligações de muita energia. Na verdade, o magnésio é necessário para a síntese de vários compostos com ligações de muita energia de qualquer tipo. Por exemplo: a ligação anidrido fosfórica encontrada, principalmente, no ATP ou no ITP
- Na síntese e na atividade de múltiplas enzimas (cerca de 300) necessárias para os metabolismos glicídico, nucleico, protídico e lipídico.

Esta breve explicação a respeito do magnésio ilustra sua suprema importância na biologia. Em sua forma biodisponível biotecnologicamente, energiza e tonifica a pele e trabalha sinergicamente com o zinco em promover a revitalização natural (propriedades revitalizadoras). Juntamente com a vitamina C para uso tópico, inibe a tirosinase, promove a síntese do colágeno e, ainda, tem atividade antirradicais livres.

■ Ferro

O oligoelemento ferro tem papel importante na respiração celular e na transferência de elétrons. O ferro é um remineralizante, responsável pelo aspecto de coloração saudável da pele, nutriente essencial para o metabolismo de oxigênio e função mitocondrial na pele. Importante na homeostase da pele, atua na reparação de danos. Participa, ainda, do processo intracelular de oxidorredução.

Além disso, regula o DNA mitocondrial na síntese das células metabolicamente ativas basocelulares da epiderme e estimula a síntese de colágeno e a cicatrização da derme. Na pele, as carências deste elemento manifestam-se por uma epiderme fina, seca e com falta de elasticidade; em sua forma biodisponível, promove a aparência saudável da pele como um todo, pois:

- Tem papel importante na respiração celular e na transferência de elétrons
- É um remineralizante, responsável pelo aspecto de coloração saudável da pele
- É nutriente essencial para o metabolismo de oxigênio e tem função mitocondrial na pele
- É importante na homeostase da pele, atuando na reparação de danos
- Participa do processo intracelular de oxidorredução
- Regula o DNA mitocondrial na síntese das células metabolicamente ativas basocelulares da epiderme
- Estimula a síntese de colágeno e a cicatrização da derme.

■ Selênio

As propriedades de captação de radicais livres do selênio biodisponível, biotecnologicamente, tornam-no um excelente componente de formulações para a proteção da pele (como protetores solares, antioxidantes etc.) e ampliam sua eficácia. Com o uso de selênio, é possível obter cosméticos completos e eficazes, para minimizar os efeitos causados pela exposição à radiação solar, visto que o selênio auxilia na neutralização dos radicais livres formados pela radiação UVA e UVB.

Enquanto os agentes químicos e físicos agem filtrando os raios solares que chegam à superfície da pele, o selênio protege a pele contra os raios solares que atravessam a barreira física da pele. Assim, chega a níveis mais profundos.

■ Alumínio

O alumínio é o terceiro elemento mais abundante na natureza, encontrado no solo, na comida e na água. Seus sais são muito empregados como antiácido, ainda muito comercializado industrialmente.

Existe uma extensa lista de compostos de alumínio em uso tópico; varia de agente corante a adstringente, antiperspirante, espessante e despigmentante. Seu maior emprego está relacionado com o controle da transpiração: cloridrato de alumínio, cloridroxialantoinato de alumínio, AZAG (*aluminium zirconium-penta* ou *tetrachloridrex gly*) etc., que, em sua forma sólida ou líquida, auxiliam na redução de suor na pele. Estes sais inibem temporariamente a transpiração após sua aplicação.

Há compostos com silicato de alumínio, estearato de alumínio, alumínio-magnésio associados a também outros componentes, como óleo de rícino e ácidos cápricos e derivados, que apresentam múltiplas funções: aumentam eficácia dos filtros UV, são à prova d'água, melhoram a dispersão de pigmentos e têm função hidratante e adsorvente de melanina já formada.

■ Titânio

Considerado metal de transição, o titânio na sua forma de dióxido de titânio (TiO₂) é largamente utilizado nas indústrias farmacêuticas e cosmética na fabricação de produtos de maquiagem, como pós compactos, *blushes*, sombras, esmaltes e, principalmente, bloqueadores solares. São variadas as combinações do dióxido de titânio com outros pigmentos, para efeitos perolados, acetinados etc.

Desempenha papel importante como filtro solar físico que o isenta de qualquer efeito irritativo, como os demais produtos químicos. Utilizado em forma micronizada em partículas

nanométricas, em forma líquida dispersa em solução ou até em associações com antioxidantes tópicos. A otimização do tamanho das partículas e de seu revestimento maximiza o fator de proteção e reduz seu efeito opacificante indesejado.

Sua associação com antioxidantes justifica-se pelo aparecimento de radicais livres gerados pela longa exposição solar, que podem modificar o DNA celular. No mercado, existe um produto, o TiO_2 + melanina, que garante desativar as espécies reativas de oxigênio geradas no estrato córneo pela radiação UV não bloqueada pelo filtro solar.

■ Estrôncio

Existem oito sais que contêm estrôncio listados no International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI), apesar de se saber muito pouco sobre o estrôncio e a ação deste na pele. Seu uso primário parece ser como anti-irritante e anti-inflamatório quando aplicado topicamente, embora estudos publicados não permitam estabelecer a interação do estrôncio com agentes potencialmente irritantes. Utiliza-se o sulfeto de estrôncio como depilatório e em tintas luminescentes, devido às suas propriedades específicas. Como radiofármaco, é usado para aliviar a dor nos ossos que podem ocorrer com determinados tipos de câncer.

■ Potássio

O íon K^+ está presente nas extremidades dos cromossomos (telômeros), estabilizando a estrutura. O íon hexaidratado (igual ao correspondente íon magnésio) estabiliza a estrutura do DNA e do RNA, compensando a carga negativa dos grupos fosfato.

A bomba de sódio é um mecanismo pelo qual se conseguem as concentrações requeridas de íons K^+ e Na^+ dentro e fora da célula.

É um elemento, também, essencial para o crescimento das plantas, sendo um dos três consumidos em maior quantidade. O íon potássio, encontrado na maioria dos tipos de solo, intervém na respiração.

Sua carência nos humanos pode causar acne, prisão de ventre, depressão, cansaço, problemas de crescimento, insônia, fraqueza muscular, nervosismo, dificuldades respiratórias, retenção de sal e batimentos cardíacos fracos. Seu excesso (em nível de nutriente), a hiperpotassemia, nos humanos ocasiona fraqueza e dificuldade na articulação das palavras.

Seu uso na forma tópica é feito de compostos com PCA e ácido glicirrízico, com caráter hidratante, anti-inflamatório, anti-irritativo e antialérgico tópico.

Outros sais de potássio relevantes são o brometo de potássio, o cianeto de potássio, o iodeto de potássio e o sulfato de potássio, entre outros. Uma importante base é o hidróxido de potássio. Os sabões à base de potássio são os chamados “sabões moles”, tais como os cremes de barbear.

■ Prata

A prata é tóxica. No entanto, a maior parte dos seus sais não é absorvida pelo corpo e permanece no sangue até se depositarem nas membranas mucosas, formando uma película acinzentada. Há, contudo, outros compostos de prata, como o nitrato, que têm efeito antisséptico. Usam-se soluções de nitrato de prata no tratamento de irritações de membranas mucosas da boca e da garganta. Algumas proteínas contendo

prata também são poderosos agentes anti-irritantes das membranas de olhos, ouvido, nariz e garganta.

► Metais pesados em maquiagens e cosméticos

Metais pesados, como mercúrio, chumbo, alumínio e arsênio, são assim denominados por apresentarem-se relativamente densos e tóxicos em baixas concentrações.

São elementos que, mesmo em quantidades mínimas, levam, a curto prazo, a sintomas subclínicos, dificultando seu diagnóstico; e, a longo prazo, podem levar a doenças graves, que variam de acordo com o metal intoxicante.

Um dos maiores perigos está relacionado com seu efeito bioacumulativo, porque o processo de metabolismo ou excreção é muito lento, variando entre 20 e 30 anos. Os metais pesados, sendo componentes naturais da crosta terrestre, não podem ser destruídos ou degradados; portanto, os pigmentos minerais contêm, naturalmente, metais pesados.

Os pigmentos aprovados por órgãos reguladores têm dosagem máxima permitida de metais pesados, a qual representa uma quantidade ínfima e segura. Recentemente, foram detectados altos índices de contaminação em brinquedos infantis na China, com pigmentos à base de chumbo, solventes inapropriados em xaropes etc. A falta de fiscalização nesse mercado emergente trouxe desconfiança aos fabricantes de produtos que utilizam matérias-primas daquele país. A principal fonte de contaminação nos seres humanos está em alimentos, água e ar contaminado e, apesar de os cosméticos passarem um “ar” inofensivo, também são expressivas fontes de contaminação.

Muito importante ter em mente que toda exposição ao metal pesado é passível de contaminação, seja ingerindo, respirando ou tocando. Os casos mais comuns de contaminação na história cosmética envolvem o alto teor de chumbo em tinturas capilares e os diversos metais pesados encontrados em pigmentos utilizados, principalmente em maquiagem. A seguir, uma relação entre os metais e seus danos a nossa saúde.

■ Chumbo

Trata-se de um dos metais que mais causam intoxicações nos seres humanos e que mais poluem o meio ambiente. O homem moderno tem no organismo de 500 a 1.000 vezes mais chumbo acumulado que seus ancestrais pré-históricos. Considerado uma neurotoxina, atinge todos os tecidos nobres do organismo e promove o deslocamento de minerais essenciais para seu bom funcionamento, tais como cálcio, ferro, cobre e zinco. Além disso, bloqueia e inativa enzimas e aumenta a permeabilidade da membrana celular. Em doses grandes de contaminação, afeta seriamente o sistema nervoso central e causa lesões no fígado, rins e órgãos reprodutores e na região gastrointestinal.

■ Mercúrio

O mercúrio fica acumulado, principalmente, nos rins e também nos ossos, no fígado, no baço, no cérebro e no tecido adiposo. O que não é eliminado pela urina e nas fezes fica no organismo, interferindo na síntese de proteínas. Além disso,

tem ação nociva no sistema nervoso central, aumentando a liberação de diversos neurotransmissores. Foi constatado, ainda, que existia uma forte ligação dessa substância nos quadros de esclerose múltipla.

■ **Arsênio**

Hoje, consome-se 20X mais arsênio que nossos antepassados, embora antigamente se usasse essa substância no tratamento de sífilis, leucemia, psoríase, fadiga e tosse. O excesso desloca o fósforo em várias reações fisiológicas e produz alterações nas estruturas de diversas enzimas.

Os principais sintomas são queda de cabelo, dermatites, diarreia, fadiga, cefaleia, anorexia, estomatite, estrias brancas nas unhas e anemia.

► **Bioeletricidade e minerais**

A bioeletricidade é uma das formas fundamentais para as células comunicarem entre si. A pele utiliza esses sinais bioelétricos para ativar o processo de reparação e cicatrização. Esse processo ajuda a orientar as atividades fisiológicas em nível celular, promove rejuvenescimento da pele e estimula colágeno e elastina.

Vários estudos têm demonstrado que existe um gradiente de potencial elétrico entre as células e a regulação da atividade celular. Durante a cicatrização, tem sido descrito que um potencial se desenvolve, resultando em uma corrente elétrica de cerca de 10 a 100 µA/cm. Essas biocorrentes e a reepitelização parecem estar envolvidas na reabilitação da matriz do colágeno.

Com o envelhecimento, esses sinais bioelétricos diminuem e, conseqüentemente, reduzem a fabricação de colágeno e elastina. Pesquisas comprovaram que uma solução de íons minerais contendo zinco e cobre, combinados com a água da formulação, funcionam como uma “bateria”, uma corrente elétrica. Assim, foram constatados inibição da produção de c-FOS (componente da AP-1), diminuição da oleosidade, aumento na adesão celular, melhora da estrutura e da barreira da pele, aumento da firmeza, organização e reparo do tecido cutâneo, maior epitelização, aumento da produção de colágeno, moderação da resposta da pele ao estresse, promoção da homeostasia cutânea e inibição do processo inflamatório.

Um composto mineral ionizado, portanto, age como um “sistema sem fio”, promovendo intensa comunicação celular, e, desse modo, atuando como potente *antiaging*.

■ **Íons ativos**

O zinco, na sua forma biodisponível, minimiza as linhas finas causadas pelo estresse ambiental, dando à pele uma aparência mais saudável. Já o cobre é fundamental para manter os sistemas de defesa da pele, ajudando no processo normal de queratinização.

A união deles contribui, portanto, para efeito regenerador, cicatrizante e anti-inflamatório da pele. No mercado, há um produto patenteado que, além desses dois principais componentes, tem também em sua formulação os íons Mg, Fe e Si. O fabricante não revela o efeito desses últimos elementos no produto, porém, pelas suas aplicações aqui já descritas, são auxiliares no combate ao envelhecimento cutâneo.

► **Conclusão**

O uso cosmético de oligoelementos isolados ou associados a outros ativos, inclusive vitaminas, é uma tendência mundial, com grande número de trabalhos recentes. Porém, necessita-se de estudos mais aprofundados para ressaltar os reais benefícios na pele.

Dentre os pós metálicos mais utilizados estão o ferro (Fe) e o zinco (Zn), encontrados em produtos cosmecêuticos fotoprotetores ou como pigmentos colorantes. Ao contrário, o óxido de zinco em produtos *skin care* é restrito a uma concentração máxima autorizada, relacionada com segurança – tal como alguns pós metálicos (p. ex., níquel – Ni, chumbo – Pb, cádmio – Cd). Na Tabela 34.2, apresenta-se um resumo dos principais efeitos dos metais encontrados nos cosméticos. Os pós metálicos são intencionalmente adicionados aos cosméticos durante a manufatura de um ingrediente ou um produto.

Ainda faltam ser realizados, porém, vários estudos de boa qualidade metodológica com o propósito de atestar os reais benefícios desses elementos na pele. Isso proporcionará aos dermatologistas informações úteis à sua decisão, levando-se em conta a relação custo/benefício desses produtos para seus pacientes.

Tabela 34.2 Principais propriedades dos metais no uso cosmecêutico.	
Composição	Atividade
Silício	Firmeza e elasticidade Elemento estrutural dos constituintes da matriz extracelular (MEC), atua como ponto de junção das macromoléculas, tais como colágeno, elastina e glicosaminoglicanos
Cobre	Clareador Atua no desenvolvimento do tecido conjuntivo e síntese da melanina
Zinco	Seborregulador Manutenção do pH cutâneo fisiológico, síntese do colágeno e da elastina, fundamental para a oxigenação celular e reconstituição da membrana celular. Protege os ácidos nucleicos (RNA-DNA) e garante a integridade molecular e celular da pele e cabelo. Inibe a ação da enzima 5α-redutase. Ação seborreguladora e antimicrobiana
Magnésio	Anti-idade Melhora o transporte de elétrons e a produção de proteínas. Tem o poder de fixar os íons potássio e cálcio e participa da síntese de colágeno; responsável pelo tônus muscular. Auxilia no combate ao envelhecimento cronológico da pele
Ferro	Hidratação Tem papel importante na respiração celular e na transferência de elétrons. Na pele, as carências deste elemento manifestam-se por epiderme fina, seca e com falta de elasticidade.

(continua)

Tabela 34.2 Principais propriedades dos metais no uso cosmecêutico. (Continuação)

Composição	Atividade
Selênio	Antirradicais livres – ARL Potente antioxidante, essencial na formação de glutatona, e é anti-inflamatório, além de prevenir a oxidação de ácidos graxos insaturados. Usado para combater o processo inflamatório da psoríase
Alumínio	Agente antiperspirante, adsorvente de melanina, espessante, pigmento
Titânio	Pigmento de uso variado, bloqueador solar físico

► Bibliografia

- Albergoni V. Physiological properties of copper and zinc. In: Rainsford K, Milanino R (eds). *Cooper and zinc in inflammatory and degenerative diseases*. Kluwer, New York, 1998, p. 7-17.
- Ayerim JG, Yusuf, AM, Aderkunle AS *et al.* Heavy metal exposure from personal care products. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2010; 84:8-14.
- Beckert S, Haack S, Hierlemann H *et al.* Stimulation of steroid-suppressed cutaneous healing by repeated topical application of IgF-1: different mechanisms of action based upon the mode of IgF-1 delivery. *J Surg Res*. 2007 May 15; 139(2):217-21. Epub 2006 oct 27.
- Besecker KD, Rhoades CB Jr, Jones BT. A simple closed-vessel nitric acid digestion method for cosmetic sample. *Atomic Spectroscopy*. 1998; 19(2):48-54.
- Cha NR, Lee JK, Lee YR *et al.* Determination of iron, copper, zinc, lead, nickel and cadmium in cosmetic matrices by flame atomic absorption spectroscopy. *Analytical Letters*. 2010; 43:259-68.
- Chantalat J, Bruning E, Sun Y *et al.* Biomimetic signaling technology generated by a bi-mineral complex reduces signs of photo-aging in the eye area. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P1624.
- Chantalat J, Bruning E, Sun Y *et al.* Biomimetic signaling technology generated by a bi-mineral complex demonstrates efficacy in reducing clinical photo-aging in a 12 week placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: AB 59. Abstract P1624.
- Chantalat J, Loy CJ, McCarty *et al.* Safety and tolerability of a topical bi-mineral complex that generates biomimetic signal. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P 1622.
- Chen N, Hu Y, Rossetti D *et al.* Biomimetic electricity generated by an elemental Bi-mineral complex increases extracellular matrix production in human. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P1619.
- Chen N, Loy CJ, Hu Y *et al.* Biomimetic electricity generated by an elemental bi-mineral complex inhibits melanogenesis via suppressing tyrosinase expression. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P1621.
- Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, mineral and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. Topical Review. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149:681-91.
- Cohen JJ. Disorders of potassium balance. *Hospital Practice*. 1979; 14:119.
- DeFronzo RA, Goldberg M, Cooke R. Investigations into the mechanisms of hyperkalemia following renal transplantation. *Kidney International*. 1977; 357.
- Diccionario enciclopédico hispano-americano, Tomo XVI, Barcelona, Montaner y Simón Editores, 1895 (Nikkol chemicals e Giuliani chemie – livreto Galena).
- Draeos, ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology*. 2008, 26:627-632.
- Dreno B. Oligoelements et peau. *Dermatology Pratique*. 1996; 182(1):1-3.
- Ferreira AO. *Guia prático da farmácia magistral*. vol 1, 3ª edição. 2008. Pharmabooks: São Paulo. 2008; 79-81.
- Gracia G, Castro L. Determination of Mercury in cosmetics by flow injection-cold vapour generation atomic fluorescence spectrometry with on-line preconcentration. *Journal of analytical Atomic Spectrometry*. 1990; 14:1615-7.
- Idson B. Trace minerals in cosmetics part 1. *Drug and cosmetic Industry* 1990; 146:18-20, 88.
- Idson B. Trace minerals in cosmetics part 2. *Drug and Cosmetic Industry*. 1990; 146:37-38, 88.
- Jugdaohsingh R *et al.* Silicon intake is a major dietary determinant of bone mineral density in men and pre-menopausal woman of the Framingham Offspring Cohort. *J Bone Min Res*. 2004; 19(2):297-307.
- Kunau RT, Stein JH. Disorders of hypo and hyperkalemia. *Clinical Nephrology*. 1977; 7(4):173.
- Lanctin M, Roure R, Nkengne A *et al.* A cosmetic product to improve containing biomimetic signaling technology to improve the aging signs in the eye area. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P1623.
- Lee H, Yoo Y, Jark MH *et al.* A study on heavy metals concentration of cosmetics on the market. *Korea J of Preventive Medicine*. 1998; 31:4-10.
- Lim *et al.* *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008 July; 58:8-15.
- Loeper J *et al.* Étude de silisium en PPCC biologie animale et au cours de l'athérome. *Press Med*. 1966; 74:865-868.
- Nesterenko PN, Jones P. Single-column method of chelation ion chromatography for the analysis of trace metals in complex samples. *J Chromatogr*. 1997; A 770:129-35.
- Norom IC, Igwe JC, Norow CG. Trace metal contents of facial (make-up) cosmetics commonly used in Nigeria African. *Journal of Biotechnology*. 2005, 4(10):1133-8.
- Pascal AAE. Contaminação por metais pesados: saúde pública e medicina ortomolecular. Comunicação. *Annablume*. São Paulo. p. 29-32.
- Peach MJ. Anions: phosphate, iodide, fluoride and other anions; In: Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. pp.798-800; 1975; MacMillan Publishing Co, 5. ed. – New York.
- Perricone N. *Rosto jovem, mente jovem*. Tradução: Maurette Brandt. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- Pirot F, Millet J, Kalia YN *et al.* In vitro study of percutaneous absorption cutaneous bioavailability and bioequivalence of zinc and copper from five topical formulations. *Skin Pharmacology*. 1996; 9:259-69.
- Prista LN, Alves AC, Morgado R *et al.* *Tecnologia. Farmacêutica I volume*. 6ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian- Lisboa. 2002; 607-615.
- Sainio E, Jolanki R, Harada E *et al.* Metals in personal care products. *Dermatologic View*. 2000; 115:52-65.
- Schiavo D, Amais RS, Nóbrega JA. Digestão de cosméticos em forno de micro-ondas com cavidade para a determinação de metais por ICP OES. Pôster apresentado no encontro nacional de química analítica (ENQA). Brasil
- Schwartz JR, Mills KJ. Metais cosmecêuticos. In: Draeos ZD, editor. *Cosmecêutico 2ª edição*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. P. 107-116.
- Segura JH, Camargo FBJ, Bagatin E *et al.* Influência da água termal e de seus oligoelementos na estabilidade e eficácia de formulações dermocosméticas. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. jan-mar 2010; 2(1):11-7.
- Shills ME *et al.* *Modern nutrition in health and disease*. 9. ed. Philadelphia. Williams & Wilkins, 1999; 144-163.
- Souza VM. *Ativos dermatológicos vol. 1*, 1ª edição. São Paulo: Tecnopress, 2004. P. 19-20.
- Sprinkle RV. Leaded eye cosmetics. A cultural cause of elevated lead levels in children. *J Family Practice*. 1995; 40:358-62.
- Sur R, Lyte P, Garay M *et al.* Biomimetic electricity generated by an elemental bi-mineral complex produces anti inflammatory activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB 59. Abstract P1618.
- Tenaud J. Zinc, Cooper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins. *Exp Dermatol*. 2000, 9:407-16.
- Zhait H, Hannon W, Halm GS *et al.* Strontium nitrate suppresses chemically-induced sensory irritation in humans. *Contact Dermatitis*. 2000; 42(2):98-100.
- <http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php?lingua=portugues-portugues&palavra=prata>.
- <http://pt.wiktionary.org/wiki/argento>

35

Hidroxiácidos

Luiza Soares Guedes

- Introdução, 366
- Alfa-hidroxiácidos, 366
- Beta-hidroxiácidos, 370
- Poli-hidroxiácidos, 370
- Biônicos, 371
- Indicações clínicas dos hidroxiácidos, 372
- Conclusão, 373
- Bibliografia, 373

► **Introdução**

Os hidroxiácidos (HA) foram descritos inicialmente por Van Scott e Yu. Esses pesquisadores descobriram que os hidroxiácidos com um grupamento hidroxila na posição α ou β , quando aplicados topicamente, melhoravam a pele de pacientes com doenças associadas à hiperqueratose, pois tinham um efeito específico na queratinização, proporcionando um afinamento do estrato córneo.

O início do uso dos HA com finalidade cosmética, contudo, ocorreu muito depois disso, a partir da observação de que esses ativos eram capazes de promover melhora do aspecto e da textura da pele fotoenvelhecida.

Atualmente, os HA são conhecidos por modular a forma e a função da pele, promovendo benefícios terapêuticos tanto para doenças como para o envelhecimento cutâneo.

Quimicamente, os HA são classificados como ácidos carboxílicos orgânicos, uma vez que contêm na sua composição moléculas de carbono e hidrogênio.

Neste capítulo, serão abordados os diferentes HA individualmente de acordo com suas características bioquímicas, sendo classificados para fins didáticos em: *alfa-hidroxiácidos*, *beta-hidroxiácidos*, *poli-hidroxiácidos* e *biônicos*.

A Tabela 35.1 resume os principais HA de uso cosmético, as concentrações utilizadas na prática clínica e suas incompatibilidades.

Em virtude da capacidade de aumentar a síntese de componentes da matriz extracelular na derme, os HA são amplamente utilizados como agentes antienvelhecimento.

Os benefícios incluem diminuição da pigmentação e aumento da espessura e firmeza da pele.

► **Alfa-hidroxiácidos**

■ **Definição**

Os alfa-hidroxiácidos (AHA) são ácidos carboxílicos orgânicos com um grupamento hidroxila ($-OH$) ligado na posição α do grupamento carboxila. Os grupos hidroxila e carboxila estão diretamente ligados a um átomo de carbono alifático ou alicíclico.

Os AHA são também chamados de HA de primeira geração por terem sido os primeiros a serem descobertos.

Alguns AHA contêm um grupo fenil como um substituto de cadeia lateral. Essa modificação altera o perfil de solubilidade do AHA, levando a um aumento da lipossolubilidade em relação aos AHA convencionais, que são hidrossolúveis, e melhorando sua potência especificamente no tratamento da pele oleosa e com tendência a acne; um exemplo é o ácido mandélico (ácido fenilglicólico).

Os AHA são encontrados em comidas e frutas, bem como podem ser achados na pele como um metabólito da via dos carboidratos. No entanto, a maioria dos AHA utilizados na nossa prática como cosmecêuticos não são extraídos de frutas, mas, sim, sintetizados em laboratório a partir de reagentes químicos.

Os AHA na forma de ácidos livres apresentam uma biodisponibilidade muito maior do que seus sais, que se dissociam quase que completamente, formando íons que não são capazes de penetrar no estrato córneo da pele intacta tão facilmente como na forma livre.

Os AHA foram descritos inicialmente para o tratamento de alterações xeróticas da pele, em razão de sua ação na redução da espessura do estrato córneo, e, posteriormente, foram

Tabela 35.1 Principais hidroxiácidos utilizados em cosmiatria.

Ativo	Concentração usual	Incompatibilidade
Ácido glicólico	5 a 10% para uso diário 50 a 70% <i>peeling</i> para uso em consultório (pH livre ou parcialmente tamponado a 2,75%)	Incompatível com gel de carbopol e substâncias com pH muito superior a 3,8 (p. ex., VCP-Mg pH 7,0-8,0)
Ácido láctico	5 a 10% para uso diário 70% <i>peeling</i> para uso em consultório	Iodetos, agentes oxidantes, ácido nítrico. Reage com ácido fluorídrico e nítrico
Lactato de amônio	Até 14%	Não identificada
Ácido málico	2 a 4% aplicação cosmética	Não identificada
Ácido tartárico	0,02 a 0,3%	Em solução aquosa a 1% pH 2,0
Ácido cítrico	1% conservante 10% <i>peeling</i> para uso em consultório	Não documentada. Possíveis incompatibilidades relacionadas ao pH
Ácido mandélico	2 a 10% para uso diário 30 a 50% <i>peeling</i> para uso em consultório	Não documentada. Possíveis incompatibilidades relacionadas ao pH
Ácido pirúvico	40 a 70% <i>peeling</i> para uso em consultório	Não documentada. Possíveis incompatibilidades relacionadas ao pH
Protacid®	5 a 15%	Não documentada. Possíveis incompatibilidades relacionadas ao pH
MFA Complex® (mixed fruit acid)	3 a 7,5%	Não documentada. Possíveis incompatibilidades relacionadas ao pH
Ácido salicílico	0,5 a 2% para uso diário 3 a 5% formulações queratolíticas 10 a 30% <i>peeling</i> para uso em consultório	Óxido de zinco, iodo, sais de ferro e de cobre solúveis, sais de mercúrio, permanganatos e cromatos, antipirina, hidrato de cloral
Guconolactona	1 a 15%	Incompatível com gel de carbopol e D-Gel
Ácido lactobiônico	2 a 10%	Não identificada

descobertos seus efeitos no tratamento do envelhecimento cutâneo. Tais benefícios ocorrem a partir de um aumento na espessura da epiderme, com dispersão da melanina na camada basal e espessamento da derme papilar.

Outro benefício do uso dos AHA é sua ação antioxidante, o que é representado pela capacidade de neutralizar radicais livres ou de impedir sua produção. São exemplos de AHA com ação antioxidante: ácido glucônico, ácido málico e ácido tartárico.

A seguir, serão descritos os AHA utilizados com mais frequência como cosmecêuticos.

■ Tipos de AHA

Ácido glicólico

O ácido glicólico (AG) está presente na natureza na cana de açúcar.

É o AHA mais utilizado, que apresenta a menor molécula (cadeia com dois carbonos) e, por isso, penetra mais rapidamente na pele do que os outros AHA (Figura 35.1).

É muito solúvel em água e apresenta diferentes pH em soluções aquosas, dependendo da sua concentração. Por exemplo, uma solução aquosa de ácido glicólico a 5% tem um pH de 1,7 e a 70% tem um pH de 0,6.

A irritação provocada pelo AG, que se manifesta com eritema, prurido e formigamento da pele, é maior com esse AHA provavelmente por causa da sua rápida penetração, mas também depende de outros fatores, como a concentração do ácido e o pH da solução aplicada. Um recurso frequentemente utilizado nas formulações com AG é o tamponamento parcial, que não diminui os benefícios do ativo, mas reduz o potencial irritativo.

Além da irritação que o AG pode provocar, outro efeito colateral descrito com o uso tópico desse AHA é o surgimento de hiperpigmentação pós-inflamatória, que ocorre especialmente em fotótipos mais altos.

Ácido láctico

O ácido láctico é o segundo menor AHA com uma cadeia de três carbonos (Figura 35.2). Na natureza, é encontrado no leite e no tomate.

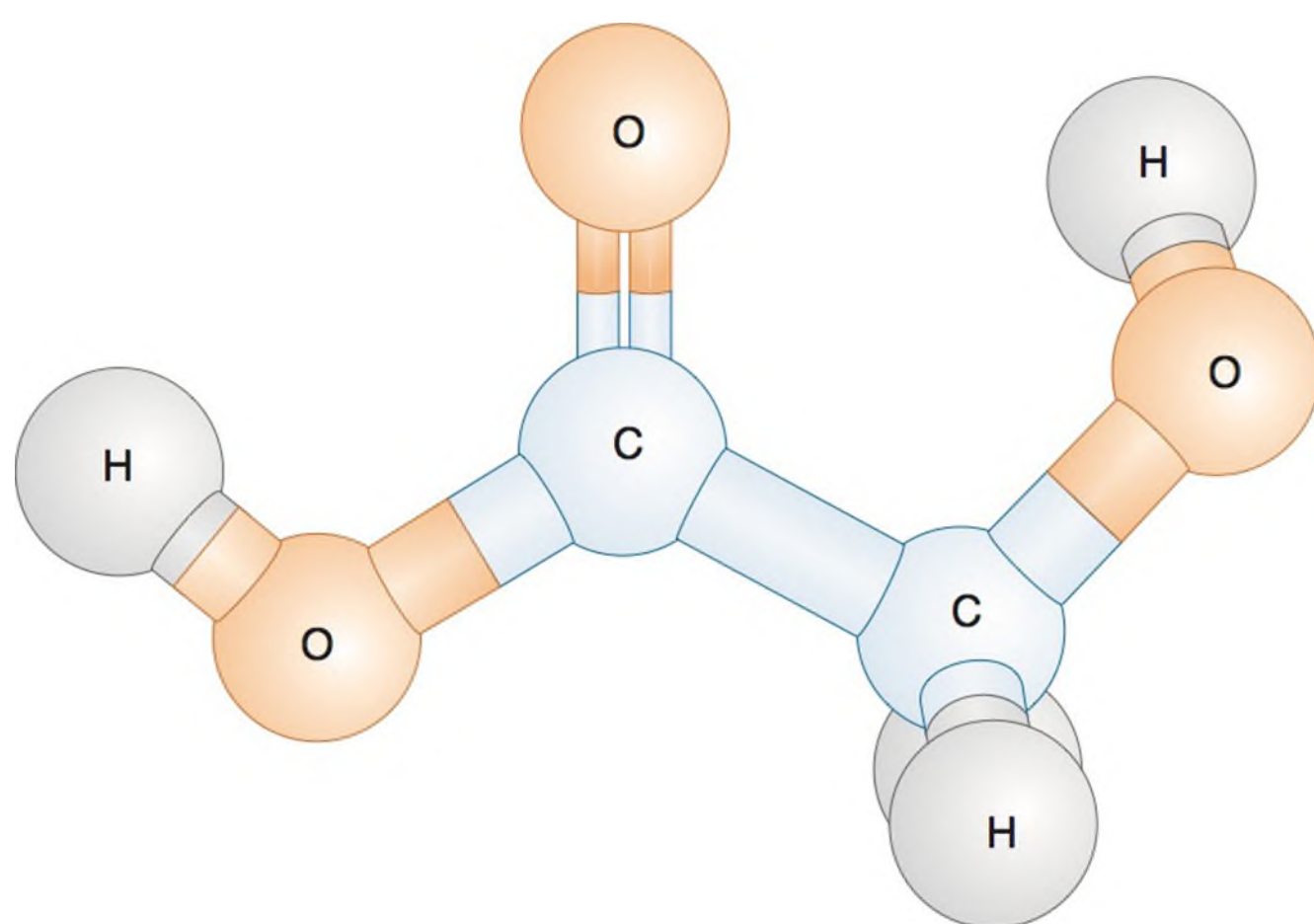


Figura 35.1 Esquema 3D da molécula do ácido glicólico, que é a menor dos hidroxiácidos, com duas cadeias de carbono e dois grupamentos hidroxila (-OH).

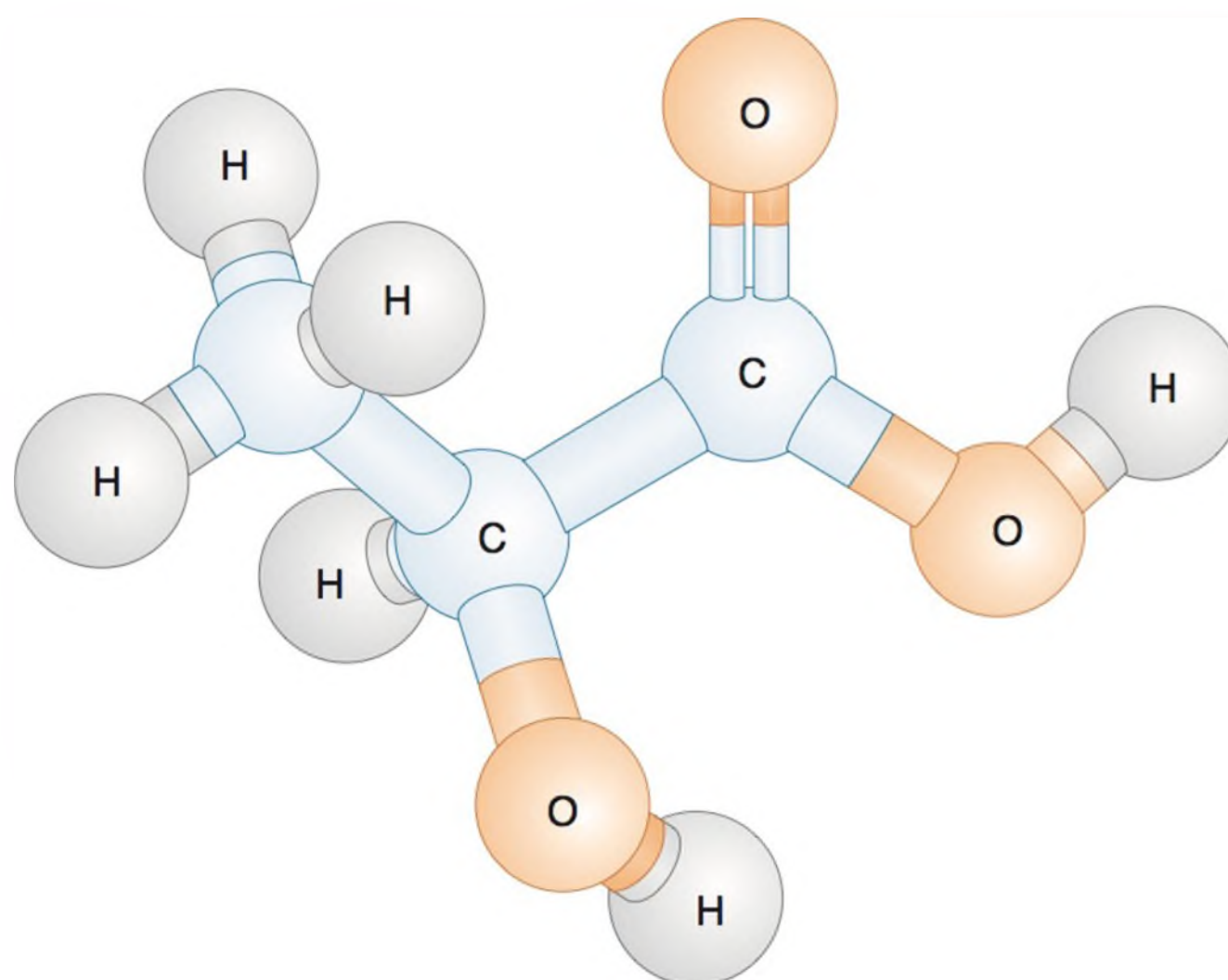


Figura 35.2 Esquema 3D da molécula do ácido láctico, que é o segundo menor AHA, com 3 cadeias de carbono.

Assim como o ácido glicólico, é muito solúvel em água e o pH da solução varia de acordo com a sua concentração; por exemplo, uma solução aquosa de ácido láctico a 5% tem um pH de 1,8 e a 90% tem um pH de 0,5.

Apresenta ação mais fraca como epidermolítico do que o ácido glicólico, provoca menos irritação e é muito utilizado nos processos xeróticos por sua ação queratolítica, na concentração de 2 a 5%.

Um estudo realizado com linhagem de queratinócitos produzidos em laboratório demonstrou que o ácido láctico exerce um efeito antiproliferativo especificamente por meio da inibição do ciclo de progressão celular na fase G1 e da indução de apoptose.

O lactato de amônio é um sal derivado do ácido láctico que tem menor penetração e atua retendo água na superfície da pele, em razão de suas propriedades higroscópicas fornecidas pelo grupo hidroxila que se liga à molécula de água, conferindo alto poder umectante (Figura 35.3). É muito utilizado pelas suas propriedades hidratantes, além de proporcionar renovação celular e aumentar a quantidade de glicosaminoglicanos. A concentração utilizada em geral é de até 14%.

Ácido málico

O ácido málico é encontrado nas uvas, laranjas e maçãs. Trata-se de um ácido dicarboxílico com um grupamento hidroxila na posição alfa do ácido, similar ao composto formado por uma molécula do ácido glicólico e uma molécula do ácido acético.

O éster de ácido málico é muito utilizado em cosméticos. Proporciona hidratação de longa duração conferindo toque suave a pele. O éster de ácido málico é um transportador de ácido málico, que, em virtude de sua estrutura química, otimiza o mecanismo de liberação do AHA na pele.

Ácido tartárico

O ácido tartárico, que é encontrado nas uvas e apresenta significativa ação antioxidante, é um ácido dicarboxílico, com dois grupamentos hidroxila nas posições alfa, similar ao composto formado por duas moléculas do ácido glicólico (Figura 35.4).

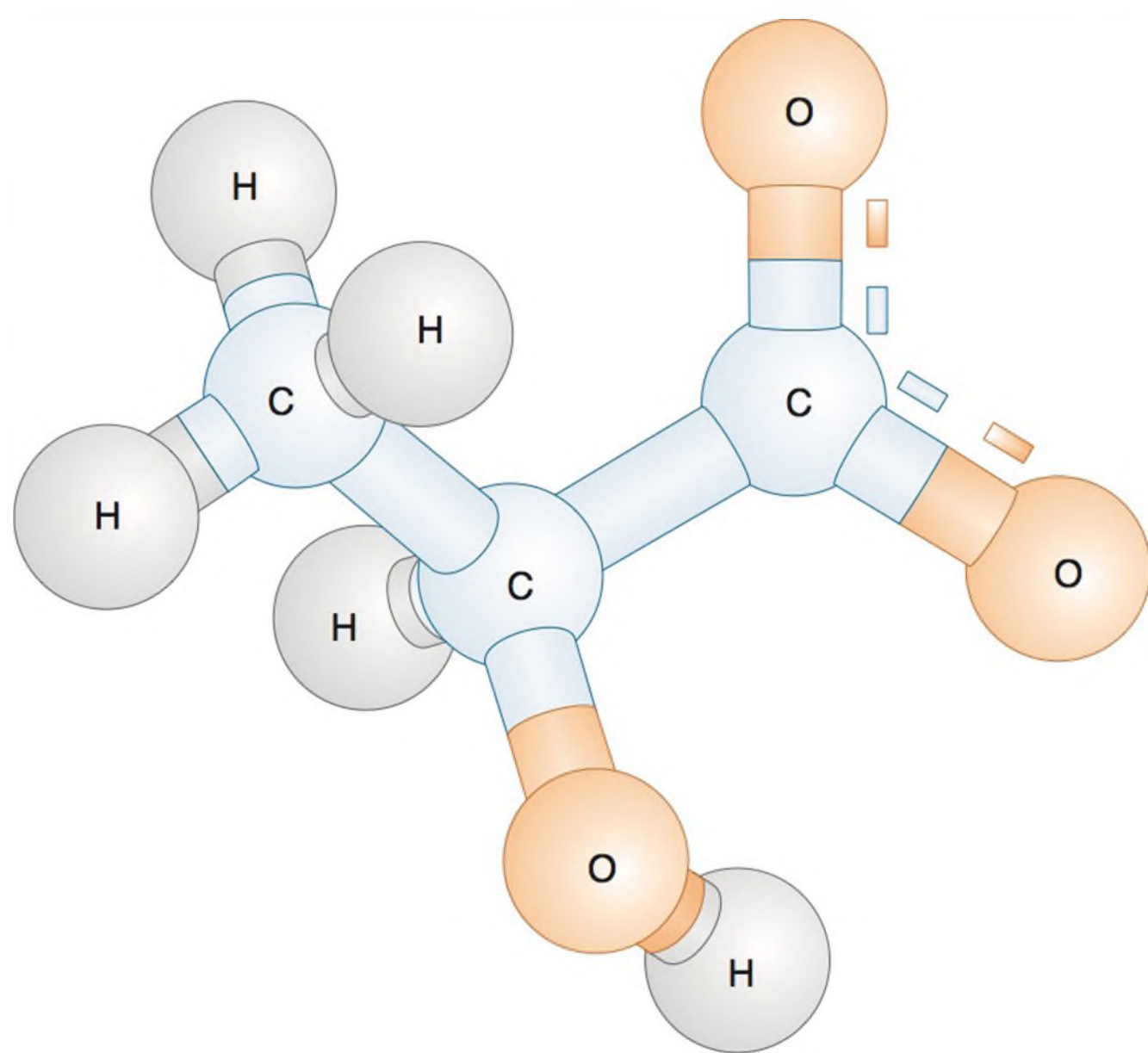


Figura 35.3 Esquema 3D da molécula do lactato de amônio, que é um sal derivado do ácido láctico, com menor poder de penetração, levando a maior retenção de água na superfície da pele.

Ácido cítrico

Encontrado naturalmente nas frutas cítricas, esse AHA é um ácido tricarboxílico com um grupamento hidroxila na posição alfa de um grupamento carboxila e, ao mesmo tempo, o grupamento hidroxila também está na posição beta dos dois grupamentos carboxila restantes. Portanto, o ácido cítrico pode ser chamado de alfa ou beta-hidroxiácido.

Apresenta benefícios antienvhecimento equivalentes aos do ácido glicólico, ressaltando sua capacidade em estimular a síntese de colágeno.

Em formulações cosméticas, é muito utilizado como regulador do pH, além de aumentar a efetividade de antimicrobianos e apresentar ação antioxidante.

Ácido mandélico

Esse AHA é também chamado de ácido fenilglicólico; é obtido a partir da hidrólise do extrato da amêndoa amarga.

É o AHA de maior peso molecular (cadeia de 8 carbonos), o que leva a uma penetração mais lenta e a um menor potencial de causar irritações na pele, tornando esse ácido mais seguro para fotótipos mais altos do que o AG.

Em virtude de suas propriedades antissépticas e anti-inflamatórias, é recomendado para o tratamento da acne. Além disso, o uso desse ácido em concentrações de 5 a 10% promove melhora significativa nas hiperpigmentações.

Ácido pirúvico

Esse alfacetoácido está quimicamente relacionado com o ácido láctico, uma vez que o grupamento hidroxila pode ser substituído por um ácido alfaceto. É convertido na pele em ácido láctico pela ação da enzima lactato desidrogenase.

Assim como o ácido glicólico, é muito solúvel em água, também em álcool, e o pH da solução varia de acordo com a sua concentração. Por exemplo, uma solução aquosa de ácido pirúvico a 5% tem um pH de 1,6 e a 98% tem um pH de 0,1.

Apresenta alta penetração no meio lipofílico da pele e nas glândulas sebáceas, sendo indicado, portanto, para o tratamento de peles oleosas.

Protacid®

Pertence a uma nova geração de AHA, com cadeias de proteínas ou polissacarídeos acoplados. Trata-se do ácido glicólico acoplado à proteína da soja.

A vantagem do seu uso é a possibilidade de conservar a ação queratolítica do ácido glicólico em pH mais compatível com o da pele, sendo mais bem tolerado e provocando menos irritação.

Apresenta peso molecular mais elevado e maior tamanho de cadeia, o que retarda a velocidade de penetração, favorecendo a descamação das camadas mais externas da pele, já que está ligado a uma macromolécula proteica, e diminuindo a irritação.

Mixed fruit acid complex (MFA Complex®)

É um composto formado pela associação de diferentes AHA (ácidos láctico, cítrico e málico), associados ao chá verde. A adição do chá verde na sua combinação visa diminuir os efeitos irritantes dos AHA.

Apresenta ação hidratante, antienvhecimento e regeneradora da pele, além de promover esfoliação. O chá verde tem ações antioxidante e calmante.

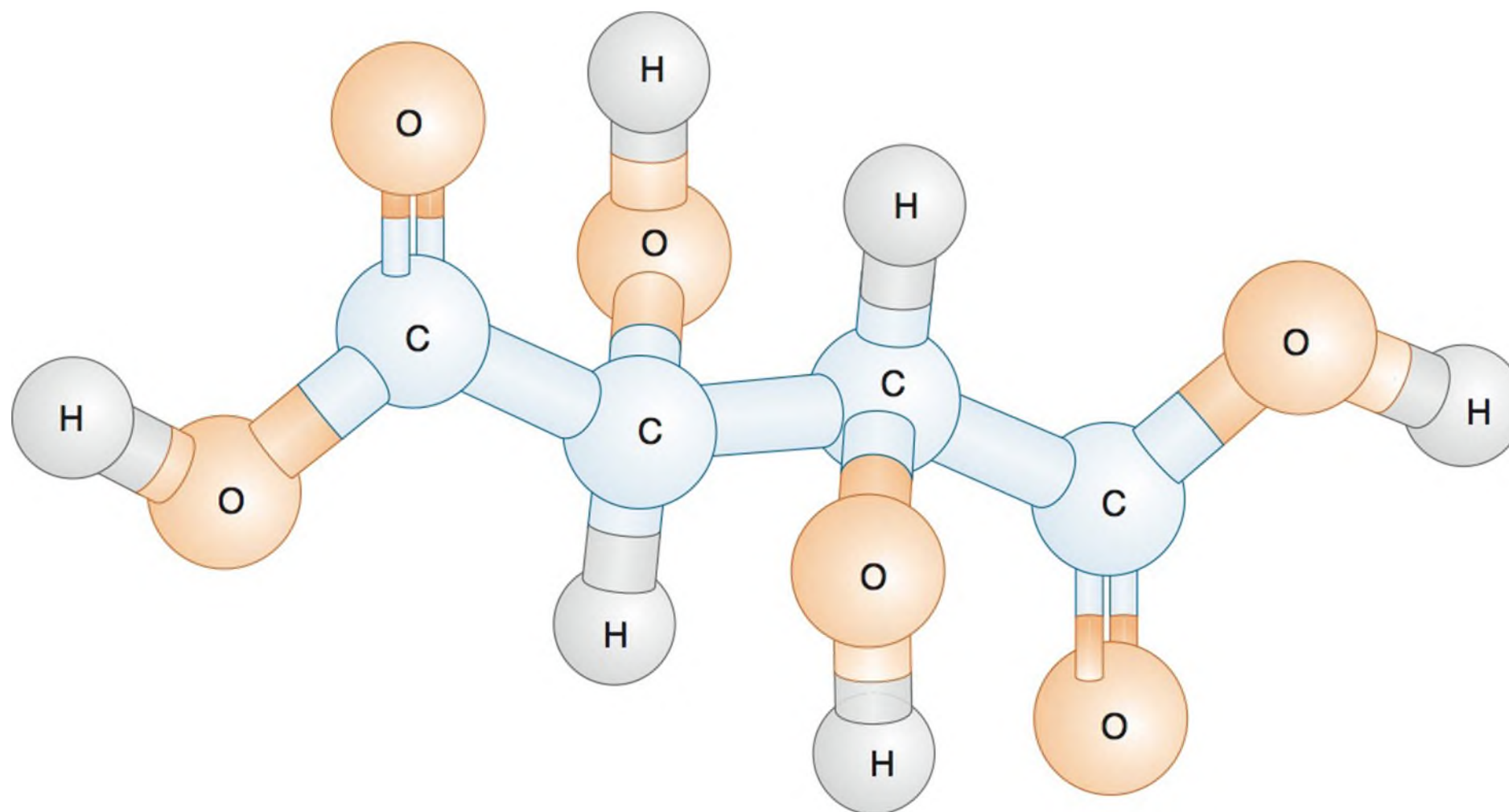


Figura 35.4 Esquema 3D da molécula do ácido tartárico, que é semelhante a duas moléculas de ácido glicólico juntas.

■ Mecanismo de ação dos AHA

Diversos estudos já demonstraram os efeitos benéficos dessas substâncias sobre a pele, clinicamente representados pela melhora na textura e na firmeza, diminuição da pigmentação e das linhas finas e melhora da hidratação. O AG é o AHA que apresenta mais estudos sobre seu mecanismo de ação, uma vez que ele é o de maior penetração na pele, devido ao pequeno tamanho da sua molécula, e é, portanto, aquele capaz de gerar respostas mais intensas. O mecanismo de ação de todos os AHA é semelhante, variando apenas a intensidade dos efeitos de acordo com a característica predominante de cada um.

A resposta inicial da pele a partir do uso de um AHA ocorre no estrato córneo, com redução da coesão dos corneócitos, que é visível clinicamente em razão do desprendimento dos corneócitos em blocos. O estrato córneo pode ser subdividido em duas camadas: uma basal chamada *stratum compactum*, na qual os corneócitos estão fortemente agrupados, e outra apical chamada *stratum disjunctum*, em que os corneócitos estão organizados com menor intensidade. Histologicamente, a separação provocada pelos AHA ocorre na camada mais profunda do estrato córneo, resultando em um afinamento temporário dessa camada. Depois de repetidas aplicações, o estrato córneo é reconstituído até a sua espessura normal. Do ponto de vista clínico, esse efeito torna a pele mais macia e lisa, e o estrato córneo mais fino é mais flexível e menos sujeito ao enrugamento.

Os AHA diminuem a coesão intercorneócitos e estimulam a descamação provavelmente por interferirem na formação das pontes iônicas e desmossomos, por meio da inibição de transferases e quinases, o que leva à redução da polaridade dos grupos sulfato e fosfato nas membranas dos corneócitos. A aplicação de AHA na pele leva à redução de pH mesmo em camadas mais profundas, contribuindo para a dissolução dos desmossomos.

Além disso, os AHA estimulam a renovação celular dos queratinócitos. Esse mecanismo parece não estar relacionado com uma reação inflamatória subjacente, mas, sim, com a ativação de receptores específicos, como o receptor de potencial transitório vaniloide 1 (*transient receptor potential vanilloid 1* – TRPV1). O TRPV1 é um receptor que se expressa na epiderme, com um canal de cálcio permeável, que responde a alterações do conteúdo de cálcio, induzindo a diferenciação terminal dos queratinócitos, mantendo a homeostasia da barreira cutânea e estimulando a proliferação epidérmica. Denda *et al.* demonstraram que o AG, quando aplicado em um modelo equivalente de pele em laboratório, ativa o TRPV1, por meio de um mecanismo de elevação da concentração dos íons de hidrogênio, levando a um estímulo da proliferação dos queratinócitos basais.

No tratamento da ictiose, por exemplo, nota-se redução na espessura epidérmica, histologicamente visível, após 2 semanas do uso tópico. Após esse período, a epiderme volta a apresentar espessura normal. Por outro lado, na pele fotoenvelhecida, a epiderme atrófica retoma sua espessura totalmente ou quase totalmente, com melhora correspondente da aparência. Portanto, os AHA apresentam um efeito regulatório sobre a queratinização e a diferenciação dos queratinócitos.

Na derme, as alterações provocadas pelo uso dos AHA demoram mais para serem detectadas, aparecendo após 2 ou 3 meses de tratamento. A resposta clínica inicial ao tratamento

contínuo é um desenvolvimento na espessura e na resistência da pele, associado ao aumento na síntese de colágeno, diminuição da degradação das fibras elásticas e aumento na deposição de glicosaminoglicanos (GAG) na matriz extracelular, incluindo o ácido hialurônico. Esses efeitos são responsáveis por uma melhora nas rugas e pela recuperação das propriedades biomecânicas da derme, como elasticidade, tônus e flexibilidade.

Estudos clínicos demonstraram a capacidade dos AHA em aumentar a espessura da epiderme e o conteúdo de GAG da epiderme e derme. Bernstein *et al.* realizaram um estudo duplo-cego controlado, comparando os efeitos da aplicação do AG a 20% com a aplicação somente do veículo, e encontraram um aumento de 16,5% na espessura da epiderme, 54,7% no conteúdo de ácido hialurônico da epiderme e 9,4% na derme e um aumento de 2,8 vezes no mRNA do colágeno do tipo I. Apesar dos GAG corresponderem a apenas 0,1 a 0,3% do peso da derme normal seca, essas moléculas têm uma capacidade de se ligar à água de até mil vezes o seu peso. Portanto, alterações relativamente pequenas no conteúdo de GAG na derme podem causar grandes alterações na hidratação epidérmica e dérmica, afetando a aparência e a capacidade funcional da pele. Os GAG são responsáveis por formar um meio aquoso para migração celular, difusão de nutrientes e eliminação de metabólitos tóxicos. Durante o processo de cicatrização normal da pele, a matriz provisória que se forma na fase proliferativa constitui-se de fibrina e ácido hialurônico, criando um esqueleto para migração de células, que funciona como a estrutura para formação de uma matriz definitiva e estável composta basicamente de colágeno. Assim, a deposição de GAG é um evento inicial na cicatrização que precede a formação de neocolágeno, e alguns autores sugerem que o mesmo pode ocorrer com o uso dos AHA.

Diversos estudos demonstraram que o uso tópico dos AHA causa fotossensibilidade, comprovada pela diminuição da dose eritematosa mínima e do aumento das *sunburn cells*, marcadores do dano induzido pela radiação ultravioleta. Kaidbey *et al.* realizaram um estudo duplo-cego controlado e encontraram também um aumento na formação de dímeros de pirimidina. Os efeitos de fotossensibilidade persistiram por até 1 semana após a suspensão do tratamento com ácido glicólico a 10% (pH de 3,5). O mecanismo da ação fotossensibilizante do AG é desconhecido. Como o AG não é capaz de absorver a radiação ultravioleta tipo A ou B, o aumento da sensibilidade a estas radiações não se deve a uma fotoativação direta do ácido. É provável que ocorram mecanismos alternativos que envolvam alterações nas propriedades ópticas da pele ou no seu estado fisiológico. A hidratação da pele e a esfoliação produzidas pelo AG poderiam afetar a dispersão e a absorção da luz ultravioleta na pele. No entanto, estudos que avaliaram a fotossensibilidade de peles tratadas com hidratantes e esfoliadas mecanicamente não demonstraram as mesmas alterações do tratamento com AG. Outro fator que pode estar envolvido é a irritação provocada pelo uso tópico do AG, especialmente nas formulações com baixo pH. Embora em alguns casos a irritação não seja visível clinicamente, podem ocorrer alterações subclínicas causadas pela liberação de mediadores inflamatórios capazes de alterar a resposta cutânea à radiação UV. Estes achados levam à recomendação do uso de fotoprotetores diariamente para os pacientes em tratamento com AG e outros AHA.

■ Preparação das formulações com AHA

Formulações tópicas que contêm AHA podem ser preparadas em diferentes veículos (solução, loção, creme, pomada, gel ou *serum*), dependendo dos ativos utilizados.

As formulações que contêm AHA são caracteristicamente ácidas, e o pH é geralmente menor do que 3,0, na ausência de neutralização com uma base orgânica ou um álcali inorgânico. Mesmo utilizando uma concentração de 5% de ácido glicólico, o pH da solução será de 1,7. Essas formulações, quando utilizadas no tratamento tópico, podem causar irritação na pele, e o uso prolongado pode levar a uma alteração no pH da superfície cutânea, que normalmente varia de 4,2 a 5,6. Para resolver essa questão, deve-se utilizar o tamponamento da solução, a qual pode ser composta somente do ácido livre ou do ácido parcialmente neutralizado. A neutralização total do AG o torna ineficiente. Isso ocorre porque a pele intacta é uma barreira muito eficaz contra substâncias iônicas, não lipossolúveis. Por outro lado, a neutralização parcial do ácido melhora a sua tolerabilidade sem comprometer a eficácia. Soluções que contêm ácido livre apresentam valores de pH significativamente mais baixos do que aquelas que contêm a forma parcialmente neutralizada do ativo. Quanto menor o pH, maior a ardência, o formigamento, a irritação e o eritema, o que diminui o tempo de tolerância dos pacientes. Além disso, as soluções com pH menor tendem a penetrar de modo mais irregular na pele, causando áreas de maior aprofundamento do *peeling* acidentalmente.

O pH da formulação com AHA é importante na determinação da sua eficácia. Um pH baixo e altas concentrações melhoram a penetração dessas substâncias. Os AHA com pH menor ou igual a 3,5 e concentração menor ou igual a 10% são seguros para uso diário, inclusive na gravidez.

► Beta-hidroxiácidos

■ Definição

Os beta-hidroxiácidos (BHA) são ácidos carboxílicos orgânicos que apresentam um grupamento hidroxila ligado à posição β do grupamento carboxila. Alguns BHA, como o ácido β -hidroxibutanoico, estão presentes no nosso organismo como metabólitos intermediários e fontes de energia; no entanto, eles não são comercializados em formulações dermatológicas.

Algumas moléculas são, ao mesmo tempo, AHA e BHA, pois contêm um grupo hidroxila na posição α do grupo carboxila e outro na posição β de outro grupo carboxila. O ácido málico é um exemplo de molécula desta categoria.

■ Ácido salicílico

O ácido salicílico (AS) é um beta-hidroxiácido, que apresenta uma estrutura em anel de benzeno, portanto, também pode ser chamado de ácido 2-hidroxibenzoico (Figura 35.5). A principal diferença físico-química entre o AS e os AHA é que estes são solúveis em água, enquanto o AS não é.

Em concentrações abaixo de 3%, age como um ativo queratoplástico, isto é, que normaliza a queratinização, melhora as características da epiderme fotoenvelhecida e aumenta a dispersão dos grânulos de melanina. Nas concentrações de 3

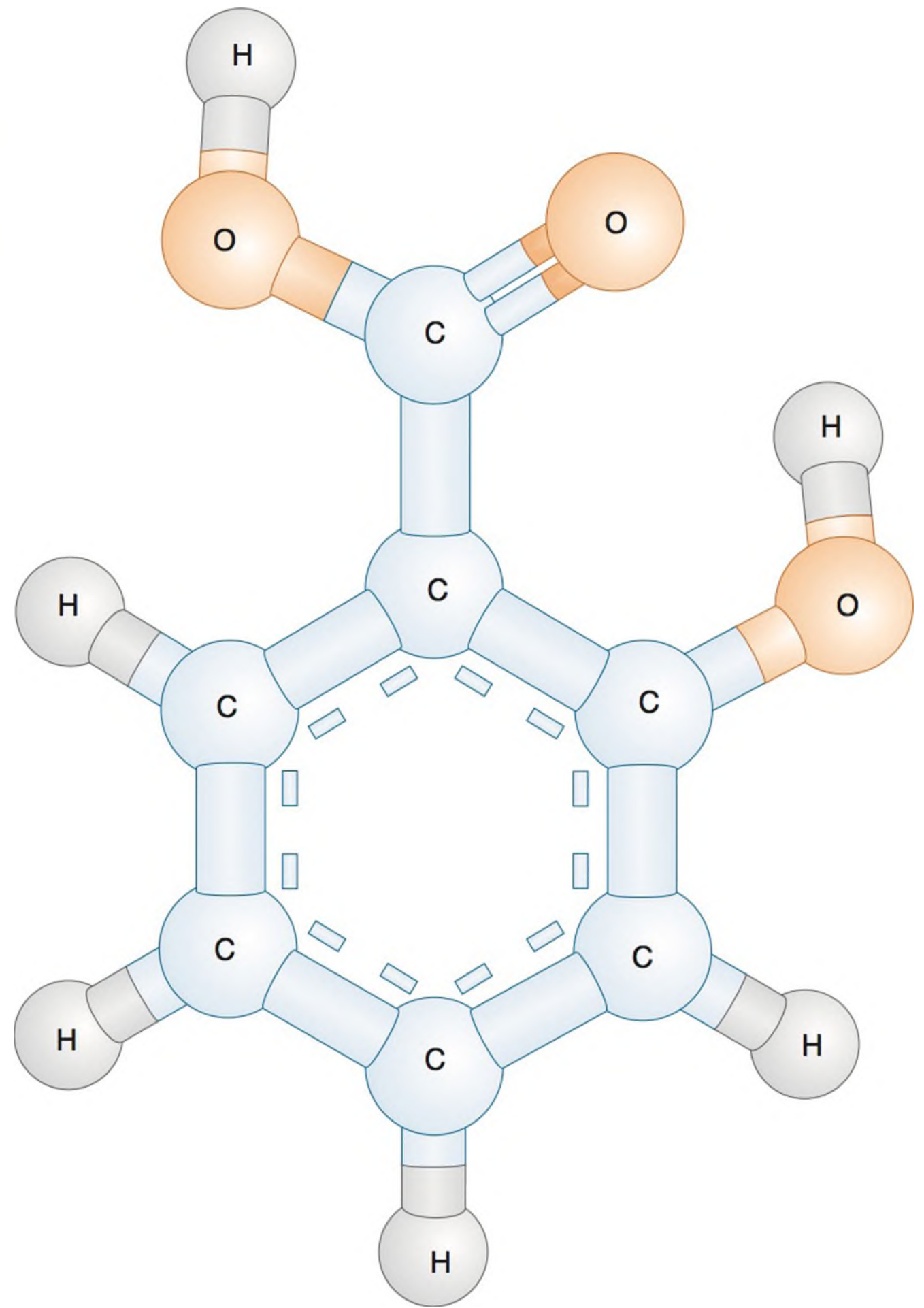


Figura 35.5 Esquema 3D da molécula de ácido salicílico, que mostra sua estrutura com anel de benzeno.

a 5% é queratolítico e facilita a penetração tópica de outros agentes.

Pode ser utilizado como um agente de *peeling* químico, nas concentrações de 10 a 30%.

Tem ação antisséptica e apresenta alta penetração no meio lipofílico da pele e glândulas sebáceas, tornando-se muito útil no tratamento da acne.

O AS também é utilizado no tratamento de outras patologias, como a psoríase, queratose pilar e verrugas, podendo ser associado a outros agentes, como corticoides e ácido láctico.

Não deve ser aplicado em grandes áreas pelo risco de intoxicação sistêmica (salicilismo). A toxicidade pelo salicilato está associada a níveis séricos de 200 a 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$, e é improvável que ela ocorra com a aplicação tópica deste ativo, embora possa ocorrer se o fármaco for aplicado em uma grande superfície do corpo, por períodos prolongados.

► Poli-hidroxiácidos

■ Definição

Os poli-hidroxiácidos (PHA) são ácidos carboxílicos orgânicos com dois ou mais grupamentos hidroxila ligados a átomos de carbono de uma cadeia alifática ou alicíclica.

A adição de múltiplos grupamentos hidroxila à molécula do HA aumenta a capacidade de ligação e de retenção da água, o que contribui para o maior efeito de hidratação observado com esses compostos, quando comparados com os AHA.

Muitos PHA são produzidos na natureza, são metabólitos endógenos ou produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos nos tecidos. Por exemplo, o ácido glucônico e a gluconolactona são formados na via pentose-fosfato a partir da glicose, durante a biossíntese da ribose para o ácido ribonucleico.

■ Gluconolactona

A gluconolactona (GL) é o PHA mais utilizado para o tratamento da pele, porque está facilmente disponível e é capaz de promover os efeitos antienvhecimento dos HA, além de fortalecer a barreira cutânea e de apresentar ação hidratante e antioxidante.

Sua estrutura em anel é hidrolizada a ácido glucônico que é um AHA, devido ao grupamento hidroxila na posição alfa, e é também um PHA, em razão da presença de cinco grupamentos hidroxila na sua molécula (Figura 35.6). Dessa maneira, a GL mantém suas propriedades queratolíticas e acrescenta uma forte capacidade hidratante.

Graças à sua estrutura lactônica, este agente esconde a sua natureza ácida, sendo tolerada mesmo por peles sensíveis e em áreas como olhos e lábios. A GL apresenta muito menos efeitos irritativos no tratamento da pele, em comparação ao AG. Diversos estudos demonstraram a segurança do seu uso em peles sensíveis, inclusive nos pacientes com rosácea e dermatite atópica, em razão de suas propriedades calmantes e de regeneração da barreira cutânea.

Estudos *in vitro* de um modelo cutâneo demonstraram que a GL protege contra a radiação ultravioleta. Esses achados foram atribuídos à capacidade da gluconolactona de quelar metais que promovem oxidação e radicais livres.

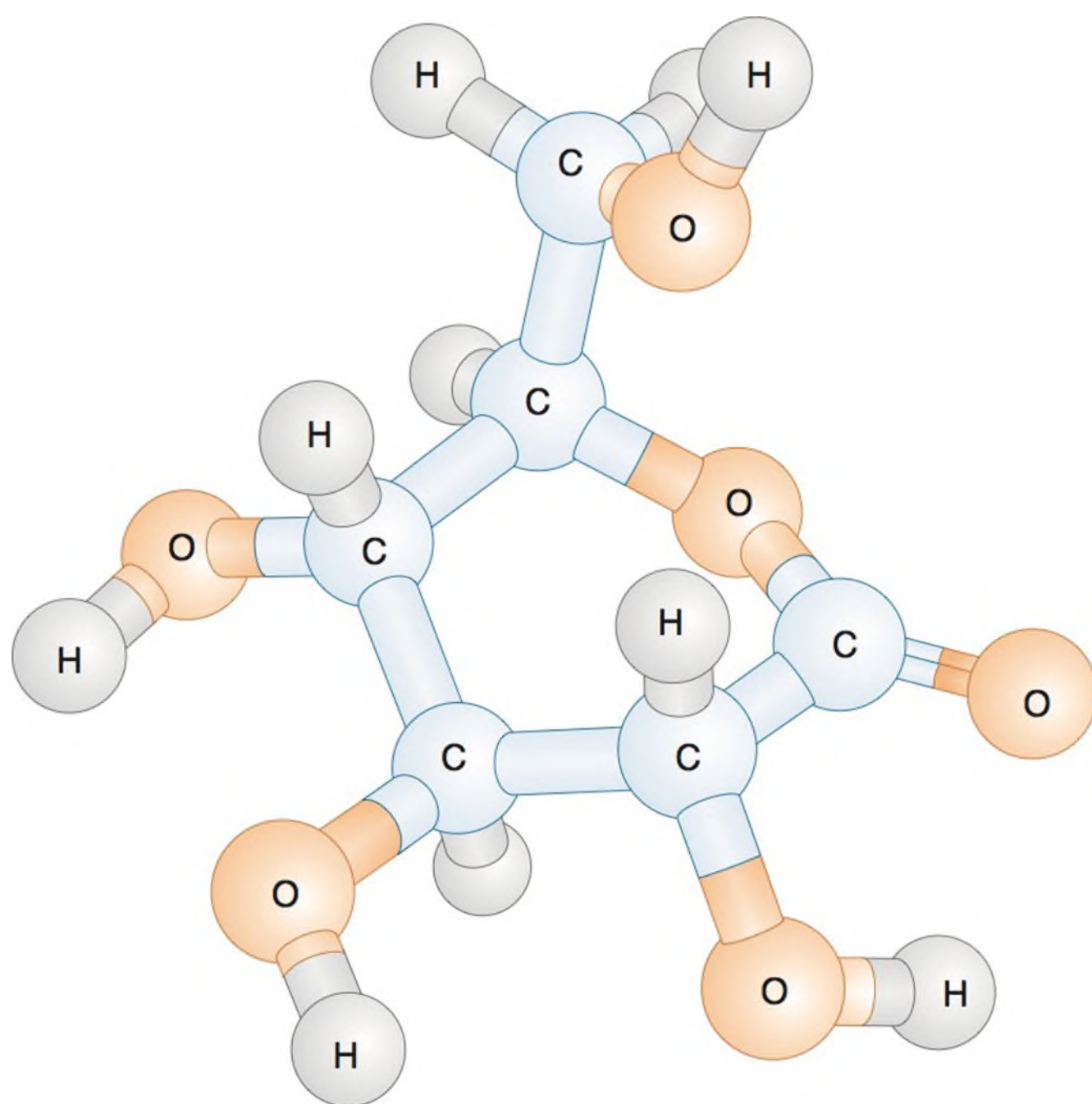


Figura 35.6 Esquema 3D da molécula da gluconolactona, um PHA que apresenta uma estrutura em anel e múltiplos grupamentos hidroxila (–OH), que conferem uma grande capacidade hidratante.

Outro achado importante é o de que o tratamento da pele com gluconolactona não provoca aumento na fotossensibilidade, pois não leva ao aumento nas *sunburn cells* após irradiação com UVB.

A gluconolactona pode ser formulada com substâncias oxidativas, como o peróxido de benzoíla, para reduzir a irritação e o eritema causado por esses fármacos. Além disso, é compatível com o ácido retinoico e pode ser utilizada para otimizar seus efeitos. A gluconolactona é utilizada na concentração de 4 a 10%.

► Biônicos

Os ácidos biônicos (AB) são quimicamente classificados como ácidos aldobiônicos. Eles são formados por um monômero de carboidrato ligado a um ácido aldônico-PHA.

São exemplos dessa categoria: ácido lactobiônico (AL), ácido maltobiônico e ácido celobiônico.

Os AB são comumente obtidos do seu dissacarídeo a partir da oxidação enzimática ou química. Dessa maneira, o AL é obtido da lactose, o ácido maltobiônico da maltose e o ácido celobiônico da celobiose.

Embora os AB sejam moléculas maiores do que os AHA tradicionais, eles são pequenos o suficiente para penetrar a pele (aproximadamente 358 daltons), porém mais lentamente do que os AHA.

Um dos maiores benefícios dos PHA e dos AB é o seu baixo potencial irritativo, comparado com o ácido glicólico e o ácido láctico, que frequentemente provocam sensação de queimação e formigamento quando aplicados na pele.

■ Ácido lactobiônico

O AL é o AB mais utilizado na prática dermatológica. A molécula do AL se caracteriza pela junção da molécula do ácido glucônico com uma molécula de D-galactose, um açúcar necessário para síntese de glicosaminoglicanos, que está ligada à estrutura ácida do PHA.

Em razão da adição dos múltiplos grupamentos hidroxila (oito), o AL tem uma molécula higroscópica, isto é, que apresenta grande capacidade de atrair e reter água, formando uma matriz de gel quando a parte aquosa da solução evapora em temperatura ambiente. Esta capacidade de formar uma matriz de gel acrescenta efeitos protetor e calmante para a pele inflamada e torna o AL um ativo de alta tolerabilidade, mesmo em peles sensíveis.

As formulações que contêm AL não só são muito bem toleradas como também ajudam a acalmar a pele quando aplicadas após procedimentos cosméticos que enfraquecem a barreira cutânea, como *peelings* químicos e microdermoabrasão.

Outro uso notável dos AB é como antioxidantes em formulações, sendo utilizados nas soluções de armazenamento de órgãos para transplantes. O ácido lactobiônico e o ácido maltobiônico quando adicionados a uma formulação que contém hidroquinona inibem a degradação oxidativa dessa substância.

Além disso, o AL também apresenta alguma atividade como inibidor das metaloproteinases de matriz.

Portanto, o AL tem efeitos semelhantes aos dos AHA, de esfoliação da pele e melhora da textura, com maior potencial hidratante e sem a irritação e a alteração da barreira cutânea causadas pelos AHA.

► Indicações clínicas dos hidroxiácidos

■ Xerodermia e hiperqueratinização

A xerose é um dos problemas encontrados mais frequentemente na prática clínica. Pode ser melhorada temporariamente com o uso de substâncias que retêm água, como a glicerina e o propilenoglicol, e com o uso de substâncias oclusivas, que diminuem a perda de água por evaporação. No entanto, essas medidas não são capazes de corrigir a alteração estrutural de aumento na produção de corneócitos e seu descolamento em blocos.

O uso tópico de formulações com AHA no tratamento de pele seca restaura o estrato córneo, estimula a proliferação de queratinócitos e aumenta a concentração de GAG. Para essa indicação, é de especial utilidade o lactato de amônio.

Para peles xeróticas e sensíveis, o uso da GL e do AL são mais indicados, pois estes ativos apresentam grande capacidade hidratante, além de propriedades calmantes.

■ Acne e rosácea

O AG promove a dissolução dos comedões, assim como previne a sua formação, por meio da diminuição da adesão dos corneócitos foliculares e do efeito de epidermólise. Em altas concentrações, rompe as pústulas e afeta o epitélio folicular ao nível das glândulas sebáceas. Assim, o AG pode ser utilizado pela manhã com um filtro solar, em combinação com um retinoide de uso noturno. Nesses casos, é necessário escolher uma formulação com tamponamento adequado e com a associação de ativos calmantes para a pele, como a nicotinamida e o alfabisabolol, por exemplo, além da utilização de veículos não comedogênicos e menos irritativos, para prevenir a irritação provocada pelo AHA.

A gluconolactona também pode ser utilizada no tratamento da acne inflamatória associada ao peróxido de benzoíla. O peróxido é um agente oxidante, com atividade anti-inflamatória para as lesões de acne, que frequentemente provoca irritação da pele. Em razão do seu baixo potencial irritativo e capacidade hidratante, a GL minimiza a irritação provocada por esse agente.

O AS é muito utilizado em todos os tipos de acne, pois aumenta a penetração de outros ativos e apresenta propriedades antissépticas, anti-inflamatórias e queratolíticas. Na concentração de 2%, o AS não provoca fotossensibilidade e, portanto, pode ser utilizado pela manhã, associado a outros ativos, como o óleo de melaleuca (ação anti-inflamatória e antisséptica) e a nicotinamida (anti-inflamatória e calmante).

Estudos com formulações contendo PHA e BA demonstraram a compatibilidade com a pele sensível, inclusive nos portadores de rosácea e dermatite atópica. O uso concomitante da gluconolactona com o ácido azelaico no tratamento tópico da rosácea leva a uma diminuição do eritema e do surgimento de telangiectasias, além de aumentar a tolerabilidade ao ácido azelaico. A diminuição do surgimento de telangiectasias pode ocorrer em função da capacidade da gluconolactona de aumentar a espessura da pele.

O AG pode ser um ativo muito útil no tratamento das lesões inflamatórias da rosácea em virtude do seu efeito na redução da coesão dos corneócitos foliculares e na promoção do rompimento das pústulas, por meio da epidermólise subcórnea secundária à penetração mais rápida do ácido através

do estrato córneo afinado na parte superior da lesão. As lesões de rosácea tendem a ocorrer nas peles que apresentam danos de elastose solar e dermatose, e o AG apresenta o benefício adicional de melhorar essas alterações do fotoenvelhecimento. Deve-se ter cuidado na indicação deste ativo para rosácea devido ao seu potencial irritativo; assim como na acne, a associação de ativos calmantes (como o AL e a nicotinamida) e veículos apropriados auxilia na prevenção deste efeito colateral.

■ Fotoenvelhecimento

As principais manifestações clínicas que ocorrem na pele pelo fotoenvelhecimento são flacidez, aspereza, formação de ríndes, alterações da pigmentação e telangiectasias. Histologicamente, essas manifestações são representadas pela atrofia e acantólise da epiderme, diferenciação anormal do queratinócito desde a camada basal, perda de colágeno e fibras elásticas e alteração da rede vascular.

Uma das alterações mais visíveis do fotoenvelhecimento é o surgimento de lesões hiperpigmentadas e hiperqueratóticas, que incluem queratoses seborreicas e actínicas, bem como lentigos.

Lesões hiperpigmentadas se tornam mais claras após o tratamento tópico com AHA, independentemente do uso de agentes despigmentantes, como a hidroquinona.

O tratamento com AHA oferece benefícios significativos para a pele fotoenvelhecida. Estudos que avaliaram a pele do antebraço tratada com AHA diariamente por longos períodos demonstraram um aumento significativo na espessura da derme. Este achado está relacionado com um aumento no conteúdo de ácido hialurônico e outros glicosaminoglicanos. Além disso, parece ocorrer melhora qualitativa nas fibras de colágeno e nas fibras elásticas. A derme papilar de torna especialmente mais espessa. O aumento da espessura da pele mesmo após o término da aplicação do produto persiste por meses. A GL e o AL também oferecem benefícios semelhantes.

Esses achados clínicos e histopatológicos são consistentes com observações de estudos realizados *in vivo* e *in vitro*, que demonstraram que o ácido glicólico aumenta a produção de colágeno, ácido hialurônico e fibroblastos.

■ Uso combinado com outros agentes

A combinação de diferentes ativos com efeitos complementares ou sinérgicos é possível por meio de fórmulas confeccionadas individualmente para cada paciente ou do uso simultâneo de diferentes produtos. Além da escolha dos ativos e da concentração apropriada, é importante que a farmácia de manipulação realize o tamponamento adequado dos ácidos, conforme descrito previamente.

Os PHA podem ser combinados com a tretinoína tópica, para minimizar os efeitos irritativos deste ativo e otimizar os resultados.

Os HA podem ser combinados com agentes despigmentantes, como a hidroquinona, o ácido fítico e o ácido kójico, com o benefício de melhorar a penetração desses agentes por seu efeito no afinamento do estrato córneo e de aumentar a dispersão de melanina.

Os HA também podem ser utilizados com a finalidade de potencializar o efeito terapêutico de outros agentes. Lavker *et al.* compararam o uso do lactato de amônio associado ao clobetasol com o uso desse corticoide tópico isoladamente. Ambos os tratamentos foram aplicados em antebraços de voluntários, e os efeitos foram avaliados com biopsia. Os resultados mos-

traram que o lactato de amônio é capaz de reduzir os efeitos colaterais pelo uso do clobetasol (diminuir a atrofia cutânea), sem influenciar a sua eficácia como anti-inflamatório. Isso se deve provavelmente à capacidade do lactato de amônio de desencadear uma resposta hiperplásica na epiderme e na derme, que se opõe ao efeito inibitório que os esteroides exercem sobre a proliferação de queratinócitos e a capacidade de síntese dos fibroblastos.

Não se sabe ao certo qual mecanismo é responsável pela sinergia que ocorre em outras situações, como no tratamento combinado da psoríase com AHA e corticosteroides tópicos. Nesse caso, o efeito benéfico pode ser alcançado pelo uso combinado ou separado (uma formulação pela manhã e a outra a noite) das duas substâncias. É possível que os HA aumentem a afinidade dos receptores pelo agente, agindo como uma coenzima ou um ativador.

► Conclusão

Os alfa-hidroxiácidos, os beta-hidroxiácidos, os poli-hidroxiácidos e os ácidos biônicos são hidroxiácidos orgânicos, que pertencem a um grupo de substâncias naturais e fisiológicas utilizado no tratamento do fotoenvelhecimento e de diversas dermatoses, como acne, rosácea, psoríase e ictioses.

Os HA exercem seus efeitos na epiderme e na derme, promovendo afinamento do estrato córneo, renovação celular e estímulo à síntese de colágeno e glicosaminoglicanos, levando a melhora da maciez, diminuição de rítes, melhora da pigmentação e maior firmeza da pele. Eles podem ser utilizados no tratamento tópico diário e também em altas concentrações para *peelings*.

Associados aos retinoides, os HA são ativos de grande utilidade no tratamento dermatológico.

► Bibliografia

- Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ *et al*. Photoaging – Prevention and topical treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(2):95-2.
- Bergfeld W, Tung R, Vidimos A *et al*. Improving the cosmetic appearance of photoaged skin with glycolic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:1011-3.
- Bernstein EF, Brown DB, Schwartz MD *et al*. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an *in vitro* model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg*. 2004; 30(2):189-6.
- Bernstein EF, Lee J, Brown DB *et al*. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg*. 2001; 27(5):429-3.
- Bernstein EF, Underhill CB, Lakkakorpi J *et al*. Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatol Surg*. 1997; 23:689-4.
- Denda S, Denda M, Inoue K *et al*. Glycolic acid induces keratinocyte proliferation in a skin equivalent model via TRPV1 activation. *J Derm Sci*. 2010; 57:108-3.
- Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF *et al*. Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:187-5.
- Draelos ZD, Green BA, Edison BL. An evaluation of a polyhydroxy acid skin care regimen in combination with azelaic acid 15% gel in rosacea patients. *J Cosmetic Dermatol*. 2006; 5:23-9.
- Edison BL, Green BA, Wildnauer RH *et al*. A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxyacid regimen. *Cutis*. 2004; 73(2):14-7.
- Gao XH, Zhang L, Wei H *et al*. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2008; 26:367-74.
- Ghersetich I, Brazzini B, Peris K *et al*. Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg*. 2004; 30:32-6.
- Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and cosmeceuticals uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol*. 2009; 27:405-501.
- Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH *et al*. The use of polyhydroxy acids (PHA) in photoaged skin. *Cutis*. 2004; 73:3-13.
- Grove G, Zerweck C. An evaluation of the moisturizing and anti-itch effects of a lactic and pramoxine hydrochloride cream. *Cutis*. 2004; 73: 135-9.
- Hsiao YP, Ruang HL, Lai WW *et al*. Antiproliferative effects of lactic acid via the induction of apoptosis and cell cycle arrest in a human keratinocyte cell line (HaCaT). *J Dermatol Sci*. 2009; 54:175-84.
- Kaidbey K, Sutherland B, Bennett P *et al*. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003; 19:21-7.
- Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia estética*. 2ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
- Kim SJ, Park JH, Kim DH *et al*. Increased *in vivo* collagen synthesis and *in vitro* cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1998; 24:1054-8.
- Kornhauser A, Wei RR, Yamaguchi Y *et al*. The effects of topically applied glycolic acid and salicylic acid on ultraviolet radiation-induced erythema, DNA damage and sunburn cell formation in human skin. *J Derm Sci*. 2009; 55:10-7.
- Kostov MT, Savic S, Lukic M *et al*. Lactobionic acid in a natural alkylpolyglucoside-based vehicle: assessing safety and efficacy aspects in comparison to glycolic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9:3-10.
- Lavker RM, Kaidbey K, Leyden JJ. Effects of topical ammonium lactate on cutaneous atrophy from a potent topical corticosteroid. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26:535-44.
- Léger DS, Lévêque JL, Verschoore M. The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C8-lipo-hydroxy acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007; 6:59-5.
- Moy LS, Howe I, Moy RL. Glycolic acid modulation of collagen production in human skin fibroblast culture *in vitro*. *Dermatol Surg*. 1996; 22(5):439-1.
- Robert SK, Robert JP, Robert DK *et al*. Increased *in vivo* collagen synthesis and *in vitro* cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1998; 24(10):1054-7.
- Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2004; 3:26-4.
- Rubin MG. Glycolic acid peels. In: Rubin MG. *Manual of chemical peels: Superficial and medium depth*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1995. p. 89-93.
- Smith WP. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35:388-1.
- Tsai TF, Paul BH, Jee SH *et al*. Effects of glycolic acid on light-induced skin pigmentation in Asian and Caucasian subjects. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:238-3.
- Tung RC, Bergfeld WF, Vidimos AT *et al*. α -Hydroxy acid-based cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(2):81-8.
- Van Scott EJ, Ditre CM, Yu RJ. Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol*. 1996; 14:217-26.
- Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11:867-79.
- Yu RJ, Van Scott EJ. Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids. *J Cosmet Dermatol*. 2004; 3:76-87.

36

Hidratantes

Adilson Costa

Suelen Montagner

- Introdução, 376
- Mecanismos fisiológicos para a integridade da barreira cutânea, 376
- Xerose cutânea, 378
- Classificação dos hidratantes, 378
- Atuação biomolecular dos hidratantes, 381
- Conclusão, 381
- Bibliografia, 382

► Introdução

A pele, o maior órgão do corpo humano, coloca o homem em contato com o ambiente. Ela atua na percepção, termorregulação, secreção e excreção, metabolização e, finalmente, proteção. Trata-se, portanto, de um complexo órgão que se destaca na defesa contra as adversidades do meio externo. Para exercer tal tarefa, o tegumento deve estar em condições normais, isto é, íntegro.

Para que a pele esteja em estado adequado de funcionamento, são necessários dois processos básicos: limpeza e hidratação cutânea. A limpeza contribui para a remoção dos debris externos, secreções cutâneas naturais e microrganismos; a hidratação, por sua vez, tem o papel primordial de manter o conteúdo de água na epiderme e a barreira epidérmica em perfeito estado.

A barreira cutânea promove proteção mecânica e permeação seletiva de moléculas, além de restringir a proliferação de microrganismos patogênicos e manter uma adequada concentração de água. O equilíbrio cutâneo de água é essencial para o bom funcionamento da “máquina” cutânea e para a manutenção de sua aparência normal.

► Mecanismos fisiológicos para a integridade da barreira cutânea

A barreira epidérmica é composta por: *matriz proteica celular* e *matriz intercelular*. A primeira é uma trama de queratinócitos entrelaçados dispostos em camadas, limitados superficialmente pelos corneócitos; já a segunda é formada por uma dupla camada lipídica.

As camadas celulares epidérmicas superficiais repelem água, enquanto as profundas a retêm. Essas características setoriais levam ao equilíbrio entre os compartimentos celular proteico e intercelular lipídico, estabelecendo o balanço hídrico normal.

Nos meios intra e extracelulares não existem, apenas, estruturas proteicas e lipídicas que são importantes para a hidratação cutânea. Outras partículas químicas, orgânicas ou não, embebidas nestes dois compartimentos são igualmente importantes e ajudam a formar estruturas fundamentais para a manutenção da hidratação da pele.

Dessa maneira, podemos dividir os mecanismos dinâmicos envolvidos na hidratação cutânea em *fator de hidratação natural* (FHN), *lipídios intercelulares* e *bombas iônicas*.

■ Fator de hidratação natural e lipídios intercelulares

A água presente na epiderme não é suficiente para a hidratação epidérmica se não houver fatores de retenção da mesma, impedindo sua evaporação para o meio. Neste sentido, duas estruturas desempenham este papel, o FHN e os lipídios intercelulares.

O componente queratinocítico, o FHN (conjunto de estruturas higroscópicas que interagem entre si) (Tabela 36.1), tem os aminoácidos como principal agente constituinte, os quais são derivados da proteína filagrina, quando esta está em contato com água (ou seja, estrato córneo hidratado) (Figura 36.1).

Tabela 36.1 Composição do fator de hidratação natural.

Ingredientes	%
Aminoácidos	40
Ácido carboxílico pirrolidona	12
Lactato	12
Ureia	7
Amônia, ácido úrico, glicosamina, creatinina e citrato	1,5
Sódio	5
Potássio	4
Cálcio	1,5
Magnésio	1,5
Fosfato	0,5
Cloreto	6
Açúcar, ácidos orgânicos, peptídios e outras substâncias indefinidas	8,5

O FHN retém água e condiciona um aspecto normal para o tegumento.

Os lipídios intercelulares, originados dos queratinócitos nucleados e dispostos na camada córnea, são estruturas bipolares com “cabeças” hidrofílicas e “caudas” hidrofóbicas. São eles que controlam a permeabilidade e o movimento intercelular da água e selam o FHN nos corneócitos, mantendo o conteúdo hídrico intercelular. São lipídios intercelulares: ceramidas, colesterol, sulfato de colesterol e ácidos graxos livres, em respectivas concentrações (Tabela 36.2).

Tais lipídios são tão importantes para o funcionamento normal da epiderme que, quando aplicados topicamente, atravessam o estrato córneo e são capturados por vesículas fagocíticas na parede das células granulares epidérmicas. As vesículas migram para uma fusão ao sistema reticular de Golgi, com posterior exocitose dos lipídios para o espaço intercelular corneano, o que recompõe a função hidratante dos lipídios intercelulares dessas células anucleadas.

Um trabalho realizado em 2010, em Copenhague, mostrou haver maior taxa de ceramidas e colesterol na pele de homens do que na de mulheres, o que comprova a variação dessas substâncias entre os sexos.

■ Bombas iônicas

Como se pode observar, depois dos aminoácidos, o componente iônico é a estrutura molecular mais importante do FHN, sendo, em sua totalidade, responsável por 18,5% dessa estrutura. Estes oligoelementos estão em constante interação entre si, estabelecendo um equilíbrio eletrolítico. Tal estado iônico, bem como sua interface com as demais estruturas de barreira cutânea, contribui para o estabelecimento de um perfil de hidratação adequado.

Tabela 36.2 Lipídios intercelulares encontrados na pele.

Ingredientes	%
Ceramidas	50
Colesterol	27
Ácidos graxos	10
Sulfato de colesterol	7
Ésteres de colesterol	5

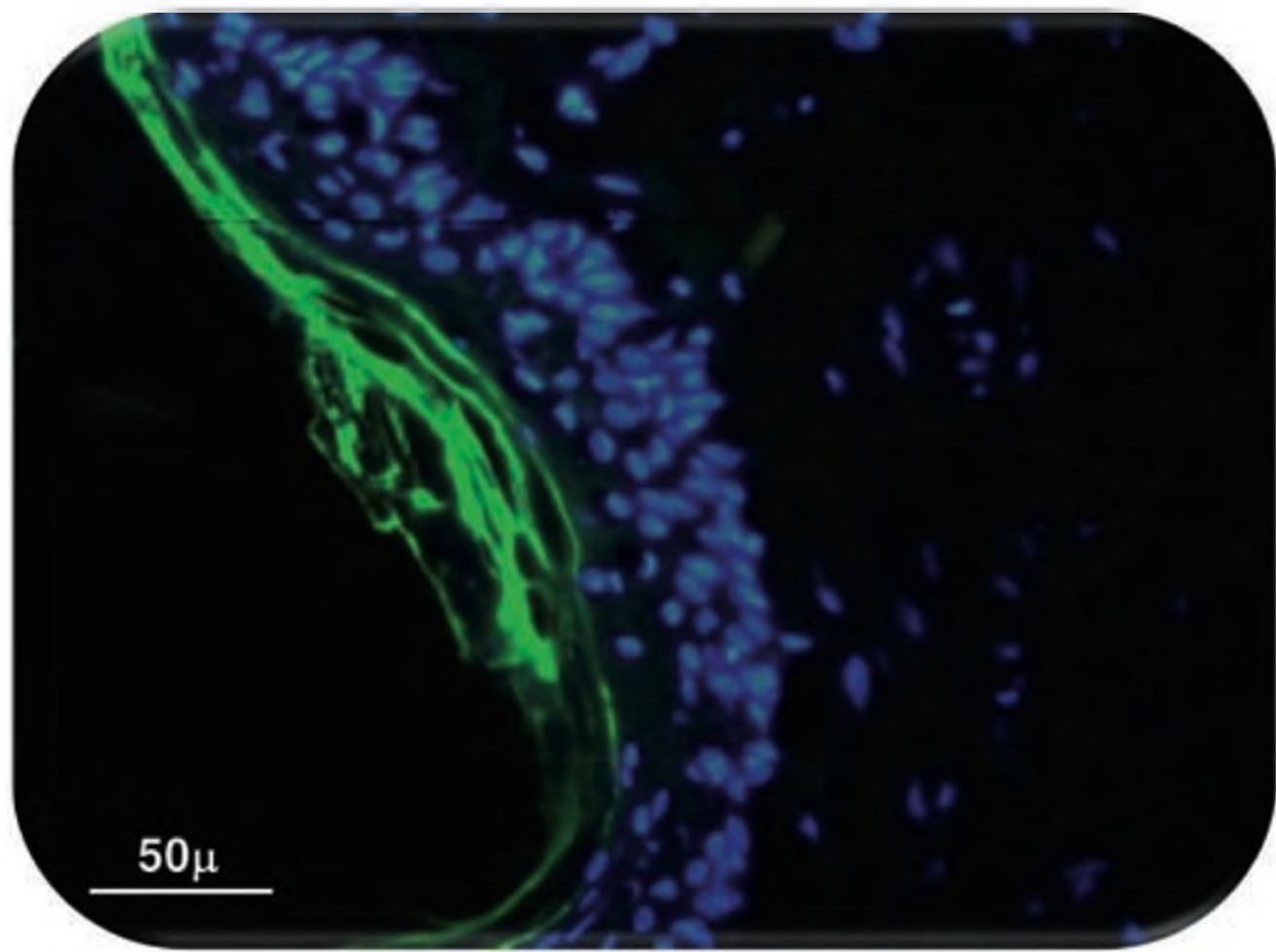


Figura 36.1 Imunofluorescência para marcação de hiperexpressão de filagrina (verde) no estrato córneo. (Cortesia: Chemyunion Química Ltda., Sorocaba/SP, Brasil.)

Os íons têm participação ativa na manutenção do conteúdo de água dos meios intra e extracelulares, não só das células epidérmicas, mas de todas as células dos mamíferos. Este fato ocorre em razão de diferenças em suas concentrações nesses dois meios, as quais contribuem para a integridade celular. Graças ao fato de serem encontrados tanto nos meios intra e extracelulares, assumem papel importante na composição do FHN. As concentrações iônicas nos dois meios podem ser confirmadas na Tabela 36.3.

Tais diferenças iônicas são mantidas graças à difusão facilitada destas moléculas através de canais proteicos, os chamados canais iônicos, presentes em todas as células humanas, cuja atividade é dependente de energia (ATP). São canais de ação rápida, íon-seletivos e que atuam sob demanda, ou seja, são requisitados quando há desequilíbrio iônico entre os meios.

Dos canais iônicos, a bomba de Na^+/K^+ é a mais conhecida, a qual, juntamente com a bomba de K^+ , ajuda a manter as concentrações ótimas intra e extracelulares destes íons.

A bomba de Na^+/K^+ garante o equilíbrio hídrico intra e extracelular. O meio intracelular é rico em compostos orgânicos, os quais, por si, levariam a um estado hiperosmótico, atraindo água para o interior da célula, edemaciando-a e, até mesmo, rompendo-a. Tal mecanismo, então, poderia manter o espaço extracelular mais bem hidratado, assegurando, no caso da epiderme, a hidratação tecidual.

Outro íon de suma importância na hidratação epidérmica é o Ca^{2+} , cujo canal iônico também é ATPase-dependente. Ele é um componente necessário à diferenciação queratinocítica e à estabilização de desmossomos, aumentando a coesão intercelular corneocítica, o que diminui a descamação e, consequentemente, melhora a função da barreira epidérmica.

Tabela 36.3 Diferenças iônicas entre os meios intra e extracelulares.		
Íon	Meio intracelular (Mm)	Meio extracelular (Mm)
K^+	140	5
Na^+	5 a 15	145
Cl^-	4 a 15	110
Ca^{2+}	0,0001	1 a 5
H^+	7×10^{-5}	4×10^{-5}

Fisiologicamente, existe uma alta concentração de Ca^{2+} no estrato granular alto, a qual é muito baixa no restante epidérmico. Tal diferença é fundamental para a epiderme, já que mudanças na distribuição deste íon, observadas quando há agressão da barreira, alteram-na funcionalmente. Quando se vê aumento na concentração de Ca^{2+} , por exemplo, a recuperação da barreira epidérmica é inibida, pois este íon restringe a secreção de corpos lamelares.

■ Aquaporinas

As aquaporinas são proteínas de membrana descritas inicialmente nos eritrócitos em 1991. Atualmente, somam-se 13 espécies de aquaporinas. A aquaporina-3 (AQP3) destaca-se por ser permeável à água e a moléculas como glicerol e ureia, importantes agentes hidratantes cutâneos, sendo chamada de aquagliceroporina (Figura 36.2). Está presente nas células intestinais, do aparelho respiratório, cutâneas, renais, eritrocitárias e condrocitárias.

Na pele, ela se localiza nos queratinócitos da epiderme e representa um canal de permeabilidade, controlando a hidratação cutânea. A deleção de AQP3 em ratos resultou na diminuição de água do estrato córneo, prejudicando a elasticidade cutânea e dificultando a cicatrização de feridas. Isso sugere uma possível regulação da diferenciação e proliferação dos queratinócitos por parte dessa proteína. A AQP3 pode ainda ter sua expressão reduzida frente a altas concentrações de cálcio e de 1,25-di-hidroxivitamina D.

Recentemente, foi demonstrado que o ácido *all-trans*-retinoico tópico estimula a expressão genética e proteica de AQP3 nos queratinócitos epidérmicos normais humanos. A AQP3 também se expressa nos fibroblastos da pele humana, sendo que os fatores de crescimento epidérmicos aumentam sua expressão e a migração celular. Com isso, parece estar envolvida na migração de fibroblastos no processo de reparo de feridas.

Em contrapartida, a radiação ultravioleta (UV) reduz a expressão da AQP3 em cultura de queratinócitos da pele humana, via espécies reativas de oxigênio. O ácido *all-trans*-retinoico, que, sozinho, estimula a expressão de AQP3, atenua a redução de expressão da AQP3 induzida pela luz

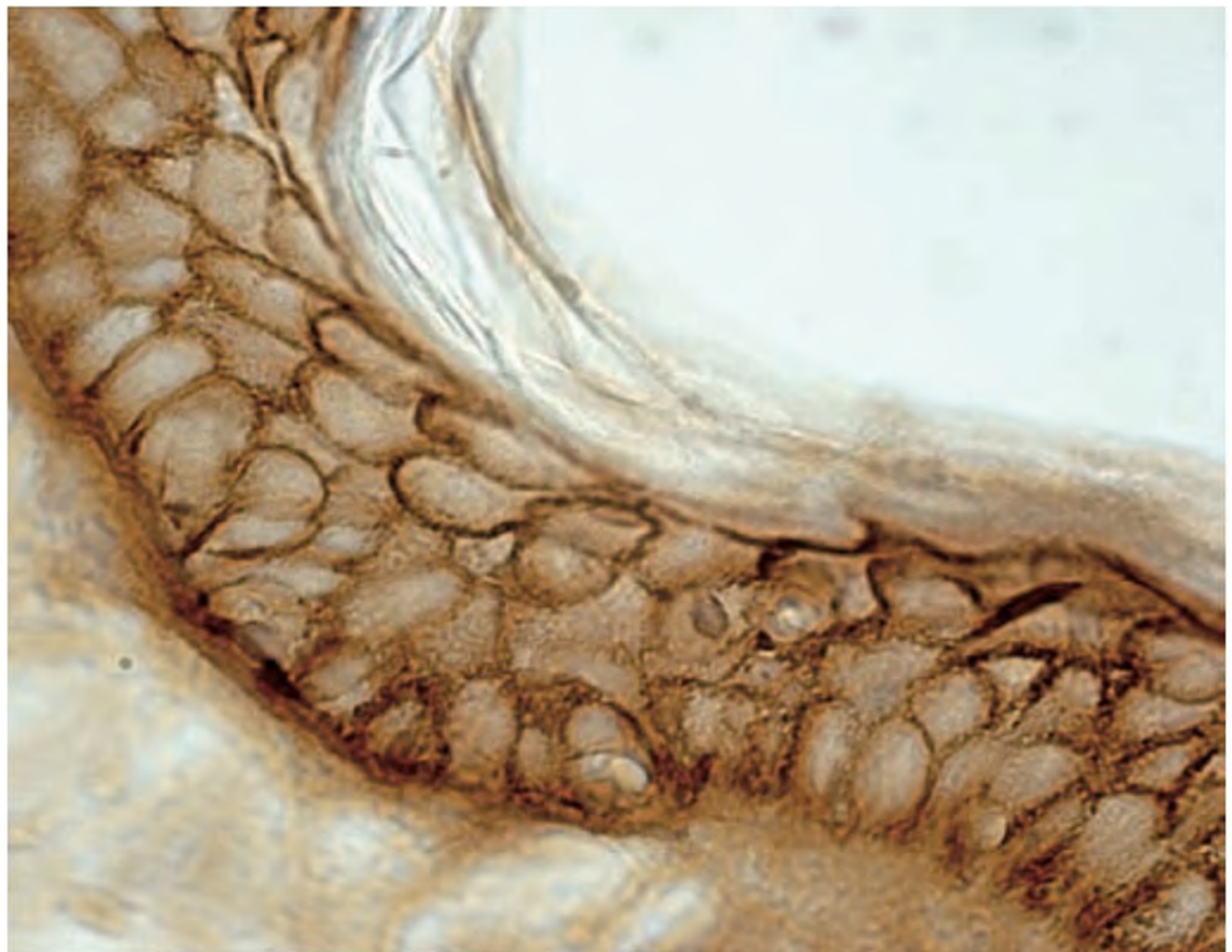


Figura 36.2 Imuno-histoquímica para marcação de expressão de aquaporina-3, com aumento microscópico de 100x. (Cortesia: Chemyunion Química Ltda., Sorocaba/SP, Brasil.)

UV; essa mesma resposta é observada com a aplicação de N-acetilcisteína. Dessa maneira, muda-se o olhar científico para antioxidantes, como a N-acetilcisteína, e derivados retinoides, como o ácido *all-trans*-retinoico, agregando-lhes papel de proteção contra desidratação e retardo no reparo de danos teciduais induzidos pela luz UV.

Análises fenotípicas da AQP3 em ratos atribuem diversas funções à AQP3 na biologia dos queratinócitos:

- O transporte de água facilitado pela AQP3 está envolvido na migração celular, acelerando a reparação de feridas
- O transporte de glicerol facilitado pela AQP3 se relaciona não somente com a hidratação celular e elasticidade, com base nas propriedades umectantes do próprio glicerol, mas, também, com a proliferação celular.

Foi proposto que o transporte de glicerol via AQP3 é importante na geração de ATP, facilitando o crescimento celular e a tumorigênese (já que poderia estimular a angiogênese tumoral; AQP3 foi encontrada hiperexpressada em células do carcinoma basocelular).

A relevância da AQP3 para as doenças de pele associadas a anormalidades na homeostase da água, como dermatite atópica, psoríase, xeroderma e ictiose, ainda precisa ser estabelecida, assim como o potencial benefício de se modular a função da AQP3 com inibidores ou ativadores tópicos. Sua pesquisa no campo da hidratação cutânea, no entanto, vem apontando para benefícios interessantes, demonstrando que substâncias que têm a capacidade de estimular sua expressão poderão agregar benefícios clínicos ímpares para a abordagem da xerose primária.

► Xerose cutânea

O funcionamento adequado dessa barreira confere integridade, equilíbrio hídrico, hidratação e descamação corneocítica organizada à pele. Na vigência de distúrbio de um desses componentes de barreira, há um aumento da perda de água transepidermica (TEWL – sigla em inglês de *transepidermal water loss*), resultando na xerose, com seus sinais e sintomas clássicos. Dentre as características da pele seca, podem-se observar: descamação, fissuras, tensão, rubor e, ocasionalmente, sangramentos.

Sabe-se que o conteúdo normal de água no estrato córneo varia de 20 a 35%. Quando inferior a 10%, sinais e sintomas xeróticos visíveis são evidenciados.

Tal estado xerótico altera o ritmo normal de maturação e descamação dos corneócitos, já que a hidratação da pele ativa as enzimas quimiotrópicas córneas (responsáveis pela hidrólise dos corneodesmossomos), impossibilitando o desprendimento e a separação dos corneócitos superficiais um a um. Com isso, observa-se que os mesmos se destacam em blocos celulares, o que é perceptível, diferentemente do que se verifica na separação unitária corneocítica em uma pele normalmente hidratada.

A xerose cutânea não é um mecanismo estático. Há várias condições intrínsecas e extrínsecas que contribuem para a xerose cutânea, como umidade ambiental excessiva, radiação solar, extremos de idade, estresse emocional, baixa umidade relativa do ar, testosterona, traumas físicos e inflamação cutânea.

Clinicamente, a xerose é caracterizada por aspereza cutânea, resultante, em última análise, de desidratação epidérmica.

Podemos classificá-la em: “pele seca” e ictiose ou ictiose-like. Frequentemente, esta condição cutânea acarreta desconforto e alterações estéticas importantes, as quais demandam tratamento adequado, que, na maioria das vezes, é local, sintomático e acompanhado de orientações gerais.

Estudos importantes nesta área apontam que a gravidade do quadro clínico xerótico individual parece estar associada à diminuição na quantidade de lipídios neutros (ésteres de colesterol e triglicerídios), ao aumento na quantidade de ácidos graxos livres cutâneos, além da diminuição na atividade glandular sebácea e das esterases da pele.

Como se observa, a xerose pode ser secundária a várias condições. Dentre as condições orgânicas que apresentam xerose como manifestação clínica, sobressaem-se: psoríase, dermatite atópica, senilidade, climatério, diabetes melito, hipotireoidismo e hanseníase.

■ Necessidade de hidratação em algumas condições cutâneas

Psoríase

A psoríase cursa com ressecamento e descamação cutânea, em razão de alterações na diferenciação epidérmica, modificação da permeabilidade cutânea e redução dos fatores de hidratação natural.

Cremes hidratantes e emolientes são úteis adjuvantes no tratamento da psoríase, contribuindo para a remoção das escamas da pele. Uma pele mais elástica proporciona maior conforto ao paciente e reduz o risco de rachaduras, fissuras e, conseqüentemente, do fenômeno de Köebner. O uso de corticosteroides e retinoides sem hidratante exacerba o ressecamento cutâneo.

Dermatite atópica

Na dermatite atópica, observam-se alterações na barreira cutânea de caráter genético, neurológico, imunológico e ambiental. Após o rompimento da barreira cutânea, o limiar do prurido decresce, piorando a inflamação, com perda de água transepidermica em áreas lesionadas e aparentemente sãs.

O uso de hidratantes parece reduzir a inflamação e a necessidade de corticosteroides tópicos. Emulsões de óleo em água estão indicadas para lesões úmidas e de água em óleo ou pomadas para lesões liquenificadas.

Xerose senil

Resultante do processo de envelhecimento, a xerose senil é muito comum. A busca pela redução dos sinais da pele seca e suas conseqüências vem transformando os idosos em um nicho promissor para o mercado cosmético. As emulsões são amplamente utilizadas para a hidratação da xerose senil, podendo atenuar os sinais do envelhecimento cutâneo e, desse modo, melhorar a autoimagem e a qualidade de vida da população idosa.

► Classificação dos hidratantes

O uso frequente de produtos hidratantes ainda é a terapia de escolha para a xerose cutânea. O objetivo primordial do uso destes compostos é aliviar a xerose e a irritação cutânea, prevenindo a recidiva de tais quadros. A formulação do produto, no

entanto, deve ser especialmente observada, visto que a eficácia do mesmo está diretamente relacionada com ela.

Os hidratantes são classificados de acordo com o mecanismo de ação de seus componentes. Dessa maneira, podem ser: *oclusivos*, *umectantes* e *emolientes*. Na imensa maioria das vezes, os produtos comerciais disponíveis utilizam componentes de cada uma dessas classes nas suas formulações (Tabela 36.4; Figura 36.3).

A composição de um produto hidratante é o segredo do seu sucesso. Sua eficiência, tanto em relação a seu objetivo clássico, a hidratação corneocítica, quanto a seus atributos secundários (prevenção e tratamento de dermatites irritativas em peles sen-

síveis a esta ou não, bem como no auxílio na abordagem antienvelhecimento) e, principalmente, a seu perfil de segurança, está diretamente vinculada às matérias-primas nele utilizadas. Tudo isso somado ao veículo ideal escolhido para o tipo de pele e preferência individual do usuário (Tabela 36.5), bem como a compatibilidade físico-química dos compostos ativos nele acrescentados, confere a adesão ao seu uso.

■ **Oclusivos**

São produtos ricos em componentes oclusivos os quais retardam a evaporação e a perda epidérmica de água por meio

Tabela 36.4 Exemplos de agentes mais comuns utilizados nas diferentes categorias hidratantes.			
Agentes oclusivos	Hidrocarbonos óleos/ceras	Agentes emolientes (continuação)	Isopropil isosterato
	Petrolatum		Emolientes engordurantes
	Óleo mineral		Mamona
	Parafina		Propilenoglicol
	Escaleno		Octil estearato
	Derivados de silicone		Glicerila estearato
	Dimeticona		Óleo de jojoba
	Ciclometicona		Ceramidas
	Alcoóis graxos		Emolientes adstringentes
	Álcool cetil		Dimeticona
	Álcool estéril		Ciclometicona
	Álcool lanolínico		Miristato de isopropil
	Ácidos poli-hídricos		Octil octanato
	Propilenoglicol		Emolientes secos
	Ésteres de cera		Isopropil palmitato
	Lanolina		Decila oleato
	Cera de abelha		Álcool isoestearil
	Estearil estearato		Outras categorias
	Ceras de vegetais		Estearato de glicol
	Carnaúba		Lanolina
	Candelila		Estearato de cetila
	Fosfolipídios		Maleato de dicaprilil
	Lecitina		C-12-12 benzoato de alquil
	Esteróis		Esteróis de soja
	Colesterol		Glicerídios de óleo de semente de girassol
	Ácidos graxos		Octil dodecanol
	Ácido esteárico		Hexil dodecanol
	Ácido lanolínico		Álcool oleil
Agentes umectantes	Glicerina (glicerol)	Reparadores proteicos	Estearato oleil
	Mel		Estearato de octila
	Lactato de amônia		PEG (polietilenoglicol)-7 glicerila cocoato
	Ureia		Coco-caprilato/caprato
	Propilenoglicol		Miristato de miristila
	Ácido carboxílico pirrolidona sódico (PCA sódico)		Isononanoato de cetearila
	Ácido hialurônico	Restauradores de barreira	Colágeno
	Sorbitol		Repositores de lipídios não fisiológicos
	Poliglicerilmetacrilato		N-palmitoil-etanolamina (PEA)
	Pantenol		Repositores de lipídios fisiológicos
	Gelatina		Ceramidas
	Lactato de sódio		Ácidos graxos poli-insaturados
	Lactato de potássio		Complexo ômega-3
Agentes emolientes	Emolientes protetores		Lipossomas
	Di-isopropil dilinoleato		

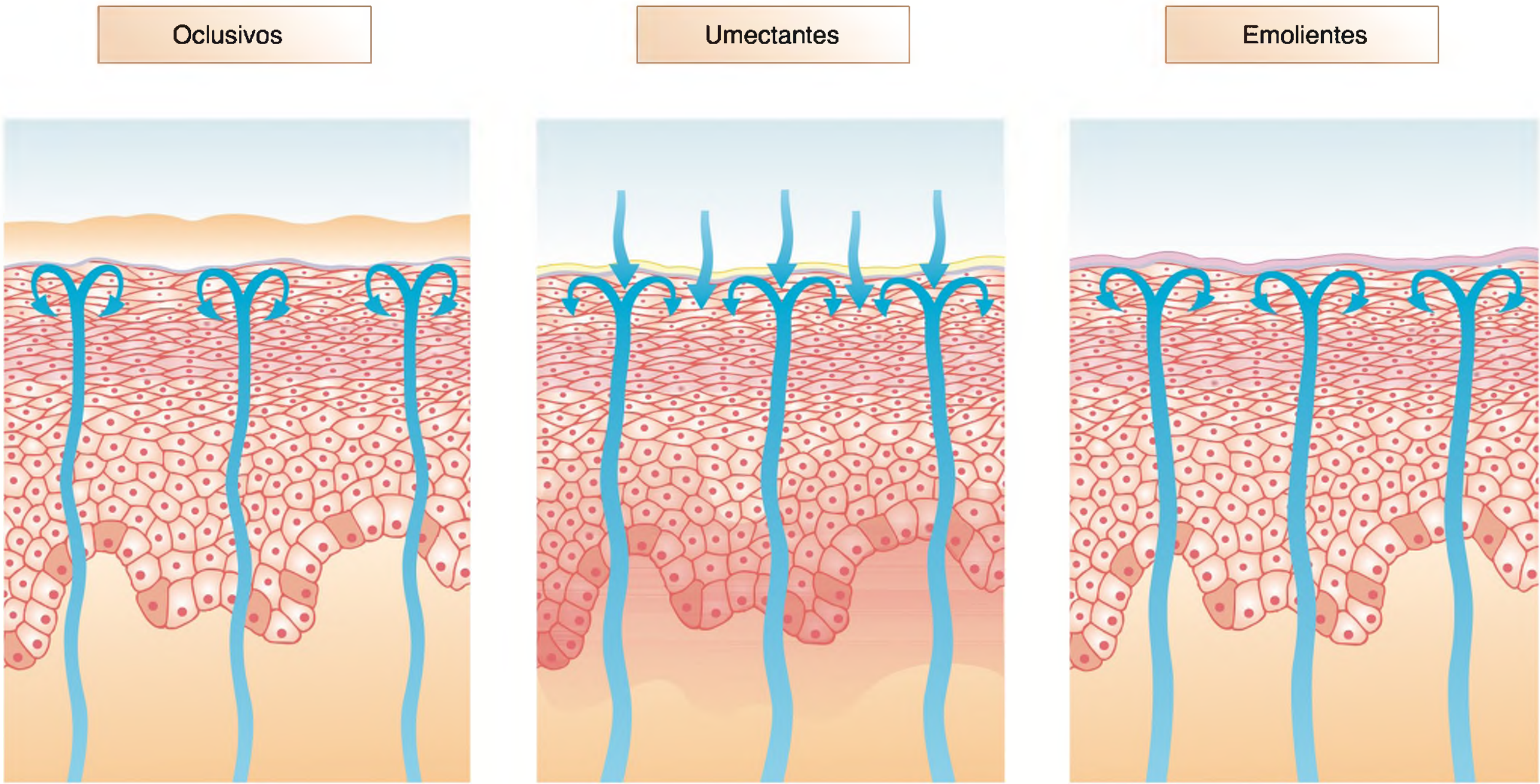


Figura 36.3 Esquematização do mecanismo de ação das diferentes categorias de agentes hidratantes.

da formação de um filme hidrofóbico na superfície da pele e no interstício entre os queratinócitos superficiais.

São compostos frequentemente gordurosos, mais efetivos quando aplicados com a pele levemente umedecida. Vale ressaltar que, embora gordurosos, podem apresentar um perfil *oil free* (sem óleo), desde que não sejam substâncias oclusivas de origem mineral ou vegetal.

Sua capacidade hidratante está relacionada não somente à sua concentração, mas, também, à sua fonte de obtenção. Em um estudo comparativo com humanos, observou-se que o *petrolatum* é o agente que mais reduz a TEWL (90%), seguido pelos óleos de origem mineral (55%) e os óleos de origem vegetal (40%) (Tabela 36.4; Figura 36.3).

■ Umeclantes

São produtos compostos por substâncias que retêm água na camada córnea, seja por atraí-la da derme (“mecanismo de dentro para fora”), seja em ambientes com umidade atmosférica maior que 70%, por atraí-la do ambiente (“mecanismo de fora para dentro”).

Estes compostos, no entanto, devem estar associados a compostos oclusivos, pois, caso contrário, em vez de promoverem a hidratação, podem acelerar a TEWL em até 29%, desidratando a pele.

A atuação cosmética do agente umeclante, diferentemente dos representantes das duas outras classes hidratantes descritas, é diretamente proporcional à concentração utilizada. Obviamente, o surgimento de seus eventos adversos, também. Um exemplo clássico disso é o da própria ureia; em estudo realizado com concentração de 3%, 5% e 10%, percebeu-se que sua capacidade de hidratação, medida por corneometria após 1 h de aplicação, era igual em todas elas; após 4 h, a atividade hidratante a 10% foi estatisticamente superior somente à de 3%; após 6 h, 10% de ureia hidrataram mais que as demais concentrações. No entanto, desde a medida de 1 h, os voluntários já referiam prurido, ardor e sensação de formigamento com o uso da ureia a 10% (Tabela 36.4; Figura 36.3).

■ Emolientes

Também conhecidos como produtos de “mecanismos especiais”, os emolientes são ricos em compostos capazes de “preencher as fendas” intercorneocíticas, retendo água nesta camada. Tal capacidade hidratante é alcançada graças ao aumento da coesão entre essas células, aumentando a capacidade “oclusiva” natural da camada córnea.

São compostos oleosos e lipídicos não gordurosos que espalham facilmente na pele, melhorando a aceitação cosmética do produto, conferindo melhor textura, maciez, viço e flexibilidade à pele (Tabela 36.4; Figura 36.3).

■ Novas categorias hidratantes?

Alguns autores estabelecem outras duas novas classes de hidratantes cutâneos comerciais: os reparadores proteicos e os restauradores de barreira.

Tabela 36.5 Vantagens e desvantagens dos veículos.		
Veículo	Vantagens	Desvantagens
Pomada	Oclusiva Geralmente contém menos aditivos Não arde	Gordurosa Pode manchar o vestuário
Creme	Pode ser hidratante Fácil de espalhar	Menos gorduroso Pode manchar alguns tecidos
Loção	Mais fácil de espalhar Não gordurosa	Mancha mais os tecidos Menos hidratante
Espuma, hidrogel	Mais fácil de espalhar Não gordurosa Aumenta adesão do usuário	Maior probabilidade de ardor Menos hidratação
Solução, óleo	Formulação líquida Melhor para áreas pilosas	Solução pode causar ardor Óleo geralmente é gorduroso

Reparadores proteicos seriam agentes oclusivos (visto que não têm capacidade de penetrar nas camadas epidérmicas superiores); restauradores de barreira seriam agentes emolientes (pois reforçam a capacidade de coesão da barreira epidérmica).

Reparadores proteicos

São produtos que contêm, nunca isoladamente, compostos proteicos em sua formulação, cujo discurso de mercado é o de ajudar a reparar estruturas proteicas dérmicas danificadas ou estimular a produção delas.

Produtos com estes compostos agiriam como hidratantes, pois assumiriam um papel osmótico, embebendo-se de água, restando-a na epiderme e na derme. Por diferença de gradiente osmótico, a água fluiria, então, em direção à camada córnea, passando por toda a epiderme, hidratando-a.

Dessas estruturas, o colágeno é o mais utilizado, sendo este o principal composto dérmico intencionado a ser repostado por esses produtos. No entanto, o peso molecular dos extratos colágenos é o ponto crucial para que estes produtos desempenhem sua função prometida. Vale a pena ressaltar que a grande maioria desses extratos tem peso molecular de 15.000 a 50.000 dáltons, mas somente substâncias com peso molecular até 5.000 dáltons podem penetrar no estrato córneo.

Resultados clínicos evidentes do benefício do uso desses extratos são, ainda, o “tendão de Aquiles” dos produtos que os contêm. A imensa maioria dessas evidências clínicas provém de estudos em modelos animais, *in vitro* ou humanos, grande parte deles de metodologia duvidosa; outra fonte de confirmação advém de suposições científicas teóricas, porém nada de cunho prático (Tabela 36.4).

Restauradores de barreira

São componentes que têm afinidades pelos lipídios cutâneos que formam a barreira cutânea. Por meio da restauração da barreira do estrato córneo, há regulação do fluxo hídrico da pele, ou seja, diminuição da perda de água transepidérmica (TEWL). Muitos de seus representantes já são usados como agentes hidratantes das três categorias clássicas já existentes, razão pela qual considerou-se que não precisariam de classificação à parte (Tabela 36.4).

Eles podem ser classificados em:

- *Repositores de lipídios não fisiológicos*: os princípios ativos mimetizam os lipídios fisiológicos. O efeito é imediato, e não há efeito cumulativo
- *Repositores de lipídios fisiológicos*: repõem os lipídios fisiológicos deficientes. Os lipídios fisiológicos atravessam o estrato córneo e, após serem absorvidos, são incorporados nos corpos lamelares em formação, sendo, posteriormente, depositados no interstício do estrato córneo na estrutura da bicamada lipídica.

► Atuação biomolecular dos hidratantes

O estudo dos hidratantes evolui e torna-se cada vez mais detalhado, alcançando o ambiente celular e molecular.

Recentemente, um trabalho sueco analisou a expressão epidérmica de RNA mensageiro (mRNA) de genes essenciais para a diferenciação e a descamação de queratinócitos em

20 voluntários saudáveis divididos em dois grupos. Em um grupo, foi utilizado um hidratante cuja fórmula era composta por lipídios (40%) e emulsificantes (0,4%). O outro grupo utilizou um hidratante composto por lipídios (20%), ureia (5%) e emulsificantes (1,3%). Ambos eram emulsão de óleo em água e apresentavam pH entre 4,8 e 5,2. Após 7 semanas de uso, o primeiro grupo demonstrou aumento na perda transepidérmica de água. Em contrapartida, no grupo que utilizou o creme que continha ureia, houve queda da perda de água transepidérmica. Apesar de ambos serem hidratantes, apresentaram efeitos opostos.

Nesse mesmo estudo, revelou-se alteração na expressão gênica de proteínas diferentes em cada grupo avaliado. O tratamento com o produto à base de ureia reduziu a expressão do mRNA do inibidor da ciclina dependente de quinase-1A (CDKN1A), sugerindo influências no ciclo celular, enquanto os demais genes permaneceram inalterados. Já no outro grupo, houve elevação significativa da expressão gênica de involucrina, transglutaminase-1, calicreína-5 e calicreína-7. Desse modo, torna-se evidente a capacidade dos hidratantes em modificar a função de barreira da pele e alterar a expressão de mRNA de alguns genes epidérmicos. Isso ressalta a importância de se conhecer a ação dos componentes hidratantes sobre a barreira cutânea, para a correta indicação a cada paciente.

Esse mesmo grupo deu continuidade ao trabalho, avaliando a expressão de mRNA de genes importantes para a formação da barreira lipídica, como colesterol, ácidos graxos livres e ceramidas, comparando o uso dos mesmos hidratantes citados anteriormente. O tratamento com creme à base de lipídios (40%) alterou a expressão de 7 dos 15 genes analisados; elevou a expressão gênica do ácido betaglucocerebrosidase (GBA), serina-palmitoil-transferase-2 (SPTLC2), esfingomielinase ácida-1 (SMPD1), lipo-oxigenase-12 (ALOX12B), lipo-oxigenase-3 (ALOXE3) e 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetase-1 (HMGCS1), enquanto reduziu a expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissoma- γ (PPAR- γ). Já o à base de ureia afetou apenas a expressão do PPAR-gama, aumentando-a.

Esses achados em nível molecular confirmam que tratamentos prolongados com determinados hidratantes criam disfunção na barreira cutânea, deflagrando mecanismos de reparo. Porém, os fatores responsáveis pelos efeitos observados ainda não foram identificados, embora a alteração da barreira pareça se correlacionar com os componentes lipídicos dos hidratantes.

Observa-se que muito ainda está por vir neste campo da ciência, sendo, portanto, um assunto vasto e de extremo interesse dermatológico.

► Conclusão

A hidratação cutânea é um campo de excelência prescritiva para os dermatologistas, por ser a xerose, tanto a de origem primária como secundária, uma condição frequente.

As empresas de cosméticos investem progressivamente nesse campo, cujas pesquisas se apresentam cada vez mais especializadas e detalhadas, alcançando o ambiente molecular. Esse avanço científico e tecnológico contribui ao fornecer informações sobre os princípios das diversas substâncias hidratantes, embasando a escolha médica.

Conhecer os mecanismos envolvidos na manutenção fisiológica da barreira cutânea, assim como os fatores que a desre-

gulam, é fundamental para a descoberta de novos princípios ativos a serem usados nos produtos.

Vale lembrar que os hidratantes, ao diminuírem a perda transepidermica de água, aumentam o limiar inflamatório da pele e reduzem a irritação e o prurido. Contudo, também podem aumentar a perda aquosa transepidermica como demonstrado recentemente. Desse modo, cabe ao dermatologista conhecer o efeito das composições hidratantes, com base nas evidências científicas, e fazer a escolha com propriedade para cada paciente, individualizando-a.

► Bibliografia

- Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(2):184-94.
- Addor FAS, Curi T. Hidratação em dermatologia. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR. *Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 265-7.
- Addor FAS, Schalka S, Folino BB, Pereira VMC. Correlação entre o efeito hidratante da ureia em diferentes concentrações de aplicação: estudo clínico e corneométrico. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009; 1(1):5-9.
- Ahuja A, Land K, Barnes CJ. Atopic dermatitis. *South Med J*. 2003; 96(11):1068-72.
- Albertis B, Hunt T, Wilson J. *Biologie moléculaire de la cellule*. 3 ed. Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 1994; 2208.
- Aoyama H, Tanaka M, Hara M *et al*. Nummular eczema: An addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens. *Dermatology*. 1999; 199(2):135-9.
- Asai M, Higuchi S, Kubota M *et al*. Regulators for blood glucose level affect gene expression of aquaporin 3. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(5):991-6.
- Aye M, Masson EA. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(7):463-74.
- Barnes DJ, O'Connor JD, Bending JJ. Hypothyroidism in the elderly: clinical assessment versus routine screening. *Br J Clin Pract*. 1993; 47(3):123-7.
- Bellemere G, Stetten OV, Oddos T. Retinoic acid increases aquaporin 3 expression in normal human skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128:542-8.
- Bhushan M, Burden AD, McElhone K *et al*. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2001; 145(4):546-53.
- Bleck O, Abeck D, Ring J *et al*. Two ceramide subfractions detectable in Cer(AS) position by HPTLC in skin surface lipids of non-lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1999; 113(6):894-900.
- Buraczewska I, Berne B, Lindberg M *et al*. Long-term treatment with moisturizers affects the mRNA levels of genes involved in keratinocyte differentiation and desquamation. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301(2):175-81.
- Buraczewska I, Berne B, Lindberg M *et al*. Moisturizers change the mRNA expression of enzymes synthesizing skin barrier lipids. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301(8):587-94.
- Cao C, Sun Y, Healey S *et al*. EGFR-mediated expression of aquaporin-3 is involved in human skin fibroblast migration. *Biochem J*. 2006; 400:225-34.
- Cao C, Wan S, Jiang Q *et al*. All-trans retinoic acid attenuates ultraviolet radiation-induced down-regulation of aquaporin-3 and water permeability in human keratinocytes. *J Cell Physiol*. 2008; 215:506-16.
- Carrier proteins and active membrane transport. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=transport,membrane&rid=mbo c4.section.1999#2013>. <Acessado em 01 de marco de 2011>
- Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ *et al*. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(2):198-208.
- Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(4):977-83.
- Costa A. Hidratação cutânea. *RBM Rev Bras Med*. (Ed. Esp. Dermatologia). 2009; 66:15-21.
- Costa A, Pires MC, Gonçalves HS *et al*. Estudo clínico observacional de eficácia e segurança do uso de extratos de *Imperata cylindrica* e de *Triticum vulgare*; ceramidas; vitaminas A, C, E e F; silanol (Epidrat® Ultra) em voluntários com xerose secundária a condições dermatológicas específicas – estudo Eudermia. *RBM Rev Bras Med*. 2009; 66(8):249-53.
- Cotterill JA. Social, psychological and psychiatric aspects of cosmetic use. In: Baran R, Maibach HI, eds. *Textbook of cosmetic dermatology*. London: Martin Dunitz, 1998; 10:749-50.
- Davis G, Luggen A. Geriatric nurse practitioner care guidelines: pruritis and xerosis in the elderly person. *Geriatr Nurs*. 2003; 24(4):247-8.
- Del Rosso JQ. Cosméticos hidratantes: função, formulação e aplicações clínicas. In: Draelos ZD. *Cosméticos*. Elsevier: Rio de Janeiro; 2009. p. 117-124.
- Diris N, Colomb M, Leymarie F *et al*. Non infectious skin conditions associated with diabetes mellitus: a prospective study of 308 cases. *An Dermatol Venereol*. 2003; 130(11):1009-14.
- Djrolo F, Hougbe F, Attolou V *et al*. Hypothyroidism: clinical and etiological aspects in Cotonou (Republic of Benin). *Sante*. 2001; 11(4):245-9.
- Draelos ZD. Pele seca. In: Draelos ZD. *Cosméticos*. Elsevier: Rio de Janeiro; 2009. p. 267-268.
- Edward VK, Edward S, Shegaonkar S. Dry skin lesions with marked hair loss in a case of BL leprosy. A case report. *Lepr Rev*. 1996; 67(2):141-4.
- Elias PM, Feingold KR. *Skin barrier*. 1 ed. New York: Taylor & Francis Group, 2006. 612p.
- Engelke M, Jensen JM, Ekanayake-Mudiyanselage S *et al*. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*. 1997; 137(2):219-25.
- Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech*. 1997 Aug 15; 38(4):361-72.
- Flagothier C, Quatresooz P, Bourguignon R *et al*. Cutaneous stigmata of diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005; 60(5-6):553-9.
- Fluhr JW, Darlenski R, Surbert C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* 2008; 159:23-34.
- Flynn TC, Petros J, Clark RE *et al*. Dry skin and moisturizers. *Clin Dermatol*. 2001; 19(4):387-92.
- Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(1):7-12.
- Hara M, Ma T, Verkman AS. Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery. *J Biol Chem*. 2002; 277:46616-21.
- Hara M, Verkman AS. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100:7360-5.
- Hara-Chikuma M, Verkman AS. Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin. *Biol. Cell*. 2005; 97:479-86.
- Hara-Chikuma M, Verkman AS. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins: the aquaglyceroporins. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63:1386-92.
- Hara-Chikuma M, Verkman AS. Roles of aquaporin-3 in epidermis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:2145-51.
- Harris JR, Browne SG. The management of dry skin in leprosy patients. *Lancet*. 1966; 1(7445):1011-3.
- Heald P, Burton CS, Callaway, L. Moisturizing the skin. *N C Med*. 1983; 44(4):234.
- Heymann WR, Gans EH, Manders SM *et al*. Xerosis in hypothyroidism: a potential role for the use of topical thyroid hormone in euthyroid patients. *Med Hypotheses*. 2001; 57(6):736-9.
- Hon KL, Lam MC, Leung TF *et al*. A malignant itch. *J Natl Med Assoc*. 2006; 98(12):1992-4.
- Imokawa G, Abe A, Jin K *et al*. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*. 1991; 96(4):523-6.
- Jacobson TM, Yuksel KU, Geesin JC *et al*. Effects of aging and xerosis on the amino acid composition of human skin. *J Invest Dermatol*. 1990; 95(3):296-300.
- Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L *et al*. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas*. 2003; 45(2):129-35.
- Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992; 171:1-37.
- Jin K, Higaki Y, Takagi Y *et al*. Analysis of betaglucocerebrosidase and ceramidase activities in atopic and aged dry skin. *Acta Derm Venereol*. 1994; 74(5):337-40.
- Jungersted JM, Hellgren LI, Hugh JK *et al*. Ceramides and barrier function in healthy skin. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(4):350-3.
- Kang KF, Tian RM. Atopic dermatitis. An evaluation of clinical and laboratory findings. *Int J Dermatol*. 1987; 26(1):27-32.
- Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clin Pharm*. 1993; 12(10):774-9.
- Kiken DA, Silverberg NB. Atopic dermatitis in children, part 1: epidemiology, clinical features, and complications. *Cutis*. 2006; 78(4):241-7.

- Kikuchi K, Kobayashi H, O'goshi K *et al.* Impairment of skin barrier function is not inherent in atopic dermatitis patients: a prospective study conducted in newborns. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(2):109-13.
- Kim DW, Park JY, Na GY *et al.* Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006; 45(6):698-701.
- Koblenzer CS. Psychologic aspects of aging and the skin. *Clin Dermatol.* 1996; 14(2):171-7.
- Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 34(4):325-7.
- Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: a prospective study of 30 psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27(1):8-13.
- Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid.* 1999; 9(7):685-9.
- Lee SJ, Kim DW, Jun JB *et al.* Lipid composition of the stratum corneum of the sole in patients with leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994; 62(4):574-9.
- Levine N. Dry skin on the hand. *Geriatrics.* 2002; 57(5):22.
- Lodén M. Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis.* 1997; 36:256-60.
- Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19(6):672-88.
- Long CC, Marks R. Stratum corneum changes in patients with senile pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(4):560-4.
- Ma T, Hara M, Sougrat R *et al.* Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3. *J Biol Chem.* 2002; 277:17147-53.
- Mahajan PM, Kulkarni VN, Jadhav VH *et al.* Wax therapy for dry feet in leprosy. *Indian J Lepr.* 1995; 67(4):383-8.
- Melnik B, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals – a pathobiochemical factor in xerosis? *Br J Dermatol.* 1988; 119(4):547-9.
- McClure SL, Valentine J, Gordon KB. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf.* 2002; 25(13):913-27.
- Milan ALK, Milão D, Souto AA *et al.* Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. *Rev Bras Ciências Farmacêuticas.* 2007; 43(4):650-7.
- Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther.* 2003; 16(3):254-59.
- Pavicic T, Korting HC. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4(11):935-41.
- Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK *et al.* Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2006; 142(8):1000-4.
- Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients – recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 3(10):768-74.
- Rabinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *Pediatr Rev.* 1994; 15(6):220-6.
- Ramsing DW, Agner T. Preventive and therapeutic effects of a moisturizer. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1997; 77:335-7.
- Ramu G, Iyer GG. Side effects of clofazimine therapy. *Lepr India.* 1976; 48(4):722-31.
- Rawlings AV, Canestrari DA, Dobrowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatologic Therapy.* 2004; 17:49-56.
- Redmond GP. Hypothyroidism and women's health. *Int J Fertil Womens Med.* 2002; 47(3):123-7.
- Saint-Leger D, Francois AM, Leveque JL *et al.* Stratum corneum lipids in skin xerosis. *Dermatologica.* 1989; 178(3):151-5.
- Sakai S, Kikuchi K, Satoh J *et al.* Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005; 153(2):319-23.
- Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children. *Arch Dermatol.* 1987; 123(2):230-3.
- Silva MR, Carneiro SCS. Cosmetics for the elderly. *Clin Dermatol.* 2001; 19(4):413-23.
- Simion FA, Abrutyn ES, Draelos ZD. Ability of moisturizers to reduce dry skin and irritation and to prevent their return. *J Cosmet Sci.* 2005; 56(6):427-44.
- Stollberger C, Finsterer J, Brand E *et al.* Dysarthria as the leading symptom of hypothyroidism. *Am J Otolaryngol.* 2001; 22(1):70-2.
- Talakoub L, Neuhaus IM, Yu SS. Cosméticos. In: Alam M, Gladstone HB, Tung RC. *Dermatologia cosmética.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 7-35.
- Tan G, Xu P, Lawson LB *et al.* Hydration effects on skin microstructure as probed by high-resolution cryo-scanning electron microscopy and mechanistic implications to enhanced transcutaneous delivery of biomacromolecules. *J Pharm Sci.* 2010; 99(2):730-40.
- Takahashi M, Tezuka T. The content of free amino acids in the stratum corneum is increased in senile xerosis. *Arch Dermatol Res.* 2004; 295(10):448-52.
- Tarroux R, Assalit MF, Licu D *et al.* Variability of enzyme markers during clinical regression of atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15(1):55-62.
- Transport of small molecules. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=membranes&rid=cooper.section.1986#top>. <Acesso em 01 de março de 2011>
- Uhoda E, Debatisse B, Paquet P *et al.* The so-called dry skin of the diabetic patient. *Rev Med Liege.* 2005; 60(5-6):560-3.
- Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15(4):239-44.
- van Neste D, Douka M, Rahier J, Staquet MJ. Epidermal changes in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1985; 114:67-71.
- Ward S. Eczema and dry skin in older people: identification and management. *Br J Community Nurs.* 2005; 10(10):453-6.
- Watanabe M, Tagami H, Horii I *et al.* Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis. *Arch Dermatol.* 1991; 127(11):1689-92.
- Watsky KL, Frieje L, Lenevue M-C *et al.* Water-in-oil emulsions as steroid sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis.* 1992; 50:383-6.
- Wehr RF, Krochmal L. Considerations in selecting a moisturizer. *Cutis.* 1987; 39:512-5.
- Weindl G, Roeder A, Schafer-Korting M *et al.* Receptor-selective retinoids for psoriasis: focus on tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7(2):85-97.
- Westphal SA. Unusual presentations of hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 1997; 314(5):333-7.
- Wu MS, Yee DJ, Sullivan ME. Effect of a skin moisturizer on the water distribution in human stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1983; 81:446-8.
- Yaar M, Gilchrist B. A. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin. Geriatr. Med.* 2001; 17(4):617-30.
- Yan AC, Jacob SE. Dermatitis. In: Pride HB, Yan AC, Zaenglein AL. *Dermatologia pediátrica.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 1-16.
- Yoon HS, Baik SH, Oh CH. Quantitative measurement of desquamation and skin elasticity in diabetic patients. *Skin Res Technol.* 2002; 8(4):250-4.
- Yokota M, Maibach HI. Moisturizer effect on irritant dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis.* 2006; 55:65-72.
- Zheng X, Bollinger Bollag W. Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121:1487-95.

Microabrasivos

Aline da Gloria Vieira

Juliana Corrêa Marques da Costa

Marcia Ramos e Silva

- Introdução, 386
- Cosmecêuticos microabrasivos, 386
- Conclusão, 390
- Bibliografia, 390

► Introdução

O mercado voltado para o rejuvenescimento cresceu muito nas últimas décadas e ganhou a inclusão de novas substâncias, além dos já consagrados retinoides e hidroxiácidos, que provocam esfoliação. Esses produtos contêm outros ingredientes cosmecêuticos, incluindo peptídios, minerais, vitaminas e botânicos.

O estrato córneo é a camada mais externa da pele, de espessura variável e composta por queratinócitos anucleados, achatados em forma de disco, dispostos em camadas e incorporados em uma matriz, bioquímica e estruturalmente complexa, com membranas lamelares paralelas, que contêm colesterol, ácidos graxos livres e glucosilceramidas. Essa matriz lipídica é o elemento essencial para a função da camada córnea, no sentido de prover permeabilidade à barreira cutânea e regular a perda de água transepidérmica, mantendo a hidratação cutânea.

Fatores genéticos e ambientais alteram a produção lipídica e, dessa maneira, modificam a barreira cutânea. Radiação UV, idade, dermatite atópica, uso de glicocorticoide oral, doenças, dieta, estresse e baixos níveis de umidade podem atrasar o reparo tecidual, que ocorre, em geral, em pH ácido. A neutralização do pH retarda o mecanismo de reparo e aumenta as anormalidades na adesão dos corneócitos.

A descamação fisiológica das células epidérmicas representa um processo dinâmico. É um evento celular importante para hidratação, flexibilidade e integridade do tecido. Reações hidrolíticas enzimáticas levam à destruição gradativa dos desmossomos nas células mais superficiais da camada córnea que, assim, descamam. A homeostase do estrato córneo depende de mecanismos de sinalização (como quantidade de água, pH e nível de cálcio), que desencadeiam uma cascata de eventos que se encerra com a esfoliação, reparo da barreira cutânea e recuperação da córnea, assim como do fator de hidratação natural, derivado da hidrólise da proteína filagrina. Deste modo, a pele é capaz de reparar danos sofridos por trauma, ação de agentes detergentes ou solventes e até mesmo por procedimentos para rejuvenescimento (*peelings* e *lasers*).

A microabrasão é um processo importante no rejuvenescimento cutâneo, uma vez que acelera o processo de reparo tecidual, aumentando a descamação das células epidérmicas e, com isso, a renovação celular, além de eliminar as células mortas da pele. A redução da coesão celular promove maciez cutânea, com aspecto mais jovial da pele, pelo aumento do *turnover* celular, bem como facilita a penetração de produtos *antiaging* através das células. Se a descamação não ocorre, a pele fica com aspecto seco e áspero, o que propicia o aparecimento de manchas e rugas.

► Cosmecêuticos microabrasivos

Os agentes microabrasivos promovem uma esfoliação que pode ser química ou física. Sílica, microesferas de jojoba, *walnut shell powder* e Farmal® Fiber T1 são exemplos de esfoliantes físicos, que promovem uma esfoliação mecânica, por meio de agentes quimicamente inertes, facilitando a perda de adesão das células mais superficiais do estrato córneo. Já os esfoliantes químicos diminuem a coesão entre os corneócitos por diferentes mecanismos. Os exemplos consagrados são os retinoides e hidroxiácidos, discutidos nesta obra.

Além desses ativos consagrados, a indústria farmacêutica e de cosméticos têm disponibilizado novos promissores ativos para tratamento do envelhecimento cutâneo. A maioria, ainda na classe dos produtos cosméticos, tem sido alvo apenas de estudos *in vitro* e/ou *in vivo*, porém com número extremamente pequeno de pacientes e metodologia questionável. Deste modo, a literatura disponível é escassa, havendo ainda muito a se elucidar para o conhecimento de suas ações reais.

Essas substâncias têm efeito microabrasor por provocar esfoliação e renovação celular. Este efeito pode ser direto ou indireto. A denominação *microabrasivos diretos* é utilizada para aqueles agentes cuja ação principal é promover a descamação. Outras, no entanto, têm ação de renovação celular, não por efeito abrasivo que promove esfoliação direta; atuam nos queratinócitos basais, aumentando a renovação celular e, secundariamente, a descamação fisiológica da pele, induzindo o rejuvenescimento celular, além de estimularem proliferação de fibroblastos e aumento da síntese de colágeno. Estes são classificados como microabrasivos indiretos, com ação esfoliante consequente a sua ação principal nos queratinócitos basocelulares ou nos fibroblastos dérmicos.

Na Tabela 37.1 estão citados os cosmecêuticos microabrasivos. Os retinoides e hidroxiácidos estão em colunas distintas porque apresentam mecanismos de ação diferente e mais bem elucidados, descritos em capítulos específicos.

■ Cosmecêuticos microabrasivos de ação direta

Físicos

Farmal® Fiber T1

Farmal® Fiber T1 é composto por fibra de tapioca extraída por meio de separação física sem solvente, processo que preserva em sua composição uma parte da fécula que confere esfoliação adequada com sensorial final de suavidade na pele.

As fibras de Farmal® Fiber T1 são tratadas por meio de irradiação, o que torna possível sua utilização segura em formulações cosméticas para a limpeza e cuidado da pele. É indicado para estimular a renovação celular da pele a partir do processo físico de esfoliação. Pode ser aplicado na pele até 3 vezes/semana na forma de gel/creme facial e corporal e para limpeza ou esfoliação, ou em sabonetes na forma líquida, barra, gel ou creme. É usada em concentração de 1,0 a 3,0%.

Walnut shell powder

Seu nome científico é *Juglans regia*. É um pó derivado da casca de noz triturado. Seu grão é extremamente durável, angular e multifacetado, sua partícula muito pequena e é considerado um abrasivo suave. É um grão natural, insolúvel em água, não tóxico, biodegradável, reutilizável e compatível com tensoativos. Pode ser incluído em fórmulas de esfoliantes faciais, agentes para limpeza da pele, cremes e loções. Sua concentração nas formulações varia entre 10 e 50%.

Químicos

O resumo do mecanismo de ação dos microabrasivos de ação direta de caráter químico pode ser encontrado na Tabela 37.2.

Elastocell®

O Elastocell® ou carboximetilcisteinato de lisina é sintetizado por meio de reação da cistina com ácido monoclórico, seguida da salificação com a lisina. Age no tratamento do

Tabela 37.1 Cosmecêuticos microabrasivos.

Retinoides	Hidroxiácidos			Renovação celular			
	Alfa	Beta	Poli	Ação esfoliante direta/microabrasivos		Ação esfoliante indireta/renovação celular	
Ácido retinoico				<i>Esfoliantes físicos:</i>	<i>Esfoliantes químicos:</i>	<i>Queratinócito</i>	<i>Fibroblasto</i>
Retinol	Ácido glicólico	Ácido β-hidroxibutanoico	Gluconolactona	Farmal® fiber T1	Elastocell®	Structurine®	Pro-Collasyl®
Adapaleno	Ácido láctico	Ácido trópico	Ácido lactobiônico	Microesferas de jojoba	aziloglicina	Biocálcio	Algisium C2®
Tretinoína	Ácido málico	Ácido málico	Galactose	Walnut shell powder	Perfection Peptide p3®	Glyco-repair®	Glyco-repair®
Tazaroteno	Ácido tartárico	Ácido cítrico		Sílica	Lanablue®	Renew zyme®	
Retinil palmitato	Ácido cítrico				Vitinoxine®		
Retinil propionato	Ácido andélico				Revinage		
Retinaldeído					Vit-A-like®		
					Nag		
					Pumpkinenzyme®		
					Renew zyme®		

envelhecimento cutâneo por meio de três mecanismos simultâneos e sinérgicos: efeito queratoplástico, hidratante e tensor, demonstrados por estudos *in vitro* e *in vivo*. Sua ação queratoplástica deve-se, em especial, ao grupamento cisteínico, que atua na camada córnea, promovendo descamação e estimulando a renovação celular. Induz, também, a superficialização de rugas, hidrata a pele e previne o surgimento de manchas. Pode ser incorporado em cremes, géis ou emulsões O/A, em concentração de 3 a 10%, associado a outros ativos e com pH estável entre 6 e 8.

Aziloglicina

Trata-se de um dermocosmético derivado da condensação do ácido azelaico com glicina, formando o sal diglicinato de azeloil potássio. Age a partir de vários mecanismos: ação antiqueratinizante, pela inibição citostática dos queratinócitos; efeito seborregulador, pela redução dos ácidos graxos livres por meio da inibição competitiva da 5-α-redutase, catalisadora da conversão da testosterona em di-hidrotestosterona; ação clareadora, decorrente da inibição da tirosinase; e efeito antiacneico, pela reunião dos efeitos antiqueratinizantes, seborreguladores, anti-inflamatórios e antibacterianos. É bacteriostático para *Propionibacterium acnes* e bactericida para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Auxilia também na hidratação e elasticidade da pele. É hipoalergênico e não comedogênico. Todos esses efeitos já foram demonstrados por estudos *in vivo*.

Pode ser usada nas formulações em concentração de 3 a 10%, com veículos hidrofílicos como solução aquosa, creme, emulsão O/A ou gel (em especial, gel de natrosol), em pH entre 5 e 11. Não deve ser associada à hidroquinona, ácido kójico ou glicólico e α-hidroxiácidos.

Peptídio biomimético/peptídio lipossomado para peeling biomimético (Perfection Peptide P3®)

É um composto peptídico lipossomado que promove diminuição da adesão entre os queratinócitos e do tempo de *turnover* celular, mimetizando o processo de descamação da pele jovem, ou seja, produzindo um *peeling* biomimético. Promove rejuvenescimento cutâneo com hidratação e melhora da textura da pele fotodanificada, suavização de rugas de expressão e irregularidades de pigmentação, bem como melhora do brilho e da maciez. Já existem diversos estudos *in vivo* que comprovam essas ações.

Por ser um composto lipossomado, pode ser usado em formulação em gel, creme ou gel-creme, nas concentrações de 0,5 a 3%, 2 vezes/dia. Pode ser também combinado com outros ativos, se o pH for mantido entre 4 e 7.

Lanablue®

Trata-se de um extrato das algas azuis/verdes *Aphanizomenon flos-aquae var. flos-aquae*, encontradas em um ecossistema raro, o Klamath Lake, no centro-sul dos EUA. Esse extrato é rico em vitaminas, em especial B1 e B2, importantes na microcirculação e oxigenação tecidual e em aminoácidos como lisina e prolina, essenciais à síntese de colágeno, metionina e cisteína, que participam da síntese de diversas proteínas do tecido conjuntivo e serina, fundamental para a síntese dos fosfolipídios da parede celular.

Tem ação retinoide-like, promovendo reestruturação da superfície cutânea, suavização de rugas, hiperpigmentações e asperezas. Aumenta a síntese de colágeno, elastina e fibronectina, e tem ação antirradicais livres e hidratante.

Sua ação retinoide-like foi comprovada cientificamente por estudos genéticos, havendo aumento da expressão de marcadores de proliferação de queratinócitos basais, como as calgranulinas A e B e psoriasina, redução de marcadores de diferenciação de corneócitos/queratinócitos, como a filagrina e loricrina, e expressão de fatores inibidores da collagenase, como a metaloproteinase 1 e 3. Há ensaio clínico que demonstra suavização dos sulcos, além de melhora da hidratação, aspecto, maciez e firmeza da pele.

Pode ser usado em concentrações entre 1 e 5%, em emulsões (cremes ou loções), géis ou soluções alcoólicas ou aquosas, em pH em torno de 6.

Tabela 37.2 Mecanismo de ação dos microabrasivos diretos de caráter químico.

Botânicos com ação		
Retinoide-like	Enzimas	Peptídeos
Vitinoxine®	Pumpkin enzyme®	Perfection peptide P3®
Lanablue®	Renew-zyme®	
Revinage®		
Vit-A-like®		

Vitinoxine®

É composto por galactomananas (açúcares como glicose, manose e galactose), organizadas em mono, di ou oligossacarídios e obtidas da hidrólise enzimática do extrato de alfafa (*Medicago sativa*).

Atua na epiderme, regulando a diferenciação de queratinócitos e na derme, estimulando a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno, além de inibir metaloproteases responsáveis pela degradação do colágeno. Desse modo, sugere-se uma ação retinoide-like, possivelmente com menos efeitos colaterais.

Estudos *in vitro* demonstraram aumento da síntese de marcadores específicos de retinoides (citoqueratinas 4 e 19) e de marcadores da diferenciação de queratinócitos, como HSP 27 e profilagrinas; estímulo à proliferação de fibroblastos, mesmo na ausência de cálcio, cofator importante para este processo; aumento da síntese de colágeno dose-dependente; e inibição da síntese de metaloproteinase 1, induzida pela exposição à radiação UVA e responsável pela lise de colágenos 1 e 3.

Estudos *in vivo* demonstraram suavização das rugas e melhora da aspereza da pele, com eficácia comparável à do retinol e menos efeitos colaterais.

Recomenda-se seu uso em concentrações de 1 a 4%, em formulações com base em creme, gel, gel-creme ou emulsão, com até 20% de etanol e com estabilidade em pH entre 2 e 10. Contudo, é incompatível com natrosol.

Revinage®

É um derivado botânico extraído da *Bidens pilosa*. Estudos *in vitro* demonstraram ação retinoide-like, não por atuarem nos receptores nucleares (RAR), mas por regular a expressão de genes que inibem fatores de transcrição, demonstrando redução de 34% da atividade dos fatores de transcrição ativados 1. Tem efeito na longevidade celular, por potencializar a expressão do gene da sirtuína 6, e também efeito na matriz dérmica extracelular, a partir do aumento de colágeno 1. Aumenta a expressão de genes do pro-colágeno, de sirtuína 6 e de receptor do fator de crescimento epidérmico; estimula o fator de crescimento de transformação beta (TGF-β) e elastina funcional; e reduz a síntese de metaloproteinase 1.

Testes *ex vivo* indicaram aumento de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos, havendo importante melhora da matriz extracelular após uso de Revinage™ a 0,5%. Por meio de outros estudos *in vitro*, pode-se atribuir ao Revinage™ efeito despigmentante provocado pela redução da melanina, da inibição do hormônio estimulador de melanócito (MSH) e inibição da proteína relacionada com tirosinase 1; efeito antioleosidade, pela redução da desidrotestosterona; efeito regulador da replicação celular, pela regulação de proteínas como a p300 (histona), histona acetiltransferase e histona-deacetilase; efeito antioxidante, por aumentar superóxido-dismutase, catalase e malondialdeído; e efeito anti-inflamatório, pela redução de mediadores inflamatórios como a ciclo-oxigenase 2, prostaglandina E2 e leucotrieno B4.

Por fim, testes clínicos com Revinage® 3% demonstraram melhora de rugas finas e profundas, aspecto, textura e firmeza. Pode ser usado em concentrações de 1 a 3%.

Vit-A-Like®

É um ingrediente purificado de sementes de *Vigna aconitifolia*, uma leguminosa rica em carboidratos, proteínas, água, lipídios e polifenóis. Tem ação retinoide-like, tanto pelos efeitos de renovação da epiderme quanto de fortalecimento dérmico.

O Vit-A-like® 9737 promove aumento do *turnover* celular demonstrado em estudos *in vitro*, pela produção de fator de crescimento de hepatócitos pelos fibroblastos dérmicos, induzindo a proliferação de queratinócitos e renovação da epiderme, efeito também demonstrado por estudo *in vivo*. Na derme, estudos *in vitro* demonstraram aumento da síntese de colágeno e *in vivo*, melhora das rugas e textura da pele, com efeitos comparáveis aos retinoides. Deve ser utilizado em formulações hidrossolúveis, com concentrações entre 3 e 5% e pH entre 3 e 8.

N-Acetil-glucosamina (NAG)

É um componente natural dos glicosaminoglicanos, glicolipídios e glicoproteínas de membrana, precursor do biopolímero do ácido hialurônico. Tem efeito esfoliante, afetando a adesão entre os corneócitos, induzindo descamação e diferenciação da epiderme por meio da interação com receptores CD44 nos corneócitos, o que dificulta o *cross-linking* entre as células. Além disso, tem efeito hidratante e atenuador de rugas finas. Como é um precursor do ácido hialurônico, estudos têm demonstrado que estimula a síntese de hialuronan nos fibroblastos e queratinócitos.

Pode ser utilizada em concentração de 2 a 8%; sendo substância solúvel em água e incorporada em formulações neutras.

Pumpkin enzyme®

É uma protease obtida da fermentação da abóbora com *Lactobacillus lacti*. A partir da hidrólise de proteínas da pele, induz esfoliação, maciez e atenuação de rugas finas. As enzimas proteolíticas reduzem a espessura da camada córnea da pele por hidrolisar seletivamente a queratina cutânea. É mais eficaz que os métodos físicos, porém mais suave e seguro que os tradicionais agentes químicos. Pode ser utilizada em formulações com doses menores para uso domiciliar ou em concentrações maiores para terapias de contato de curto prazo, constituindo os *peelings* enzimáticos.

Foi submetida a estudos de eficácia, com resultados comparáveis ao ácido glicólico, e de segurança, não apresentando efeito irritante ou sensibilizante. Pode ser usada em concentração de 1 a 10%. Tem efeito enzimático semelhante ao da papaína e ao da bromelina, contudo, estudos mais rigorosos ainda são necessários.

Renew zyme®

É também uma enzima proteolítica. Trata-se de um ativo extraído da romã (*Punica granatum* L), com o polifenol ácido elágico como componente ativo. É macerado com proteínas chaperonas, as quais evitam que as proteínas recém-sintetizadas se agreguem antes de assumir sua forma ativa, prolongando seu tempo de ação. Promove renovação celular, com esfoliação cutânea e estímulo à produção de colágeno, prevenindo rugas e marcas de expressão. Além disso, apresenta atividades anti-inflamatória, antioxidante, emoliente, antineoplásica e despigmentante.

Pode ser incorporado em formulações com pH entre 6 e 7, em concentrações de 2 a 30%.

■ Cosmecêuticos microabrasivos de ação indireta

Structurine®

É um agente derivado do tremço branco (*Lupinus albus*), rico em oligossacarídios e peptídios glutaminados de baixo peso molecular.

Seus efeitos demonstrados por estudos *in vitro* incluem estímulo à síntese da proteína filagrina, responsável pela formação dos corneócitos, e outras proteínas estruturais da pele; aumento à síntese de lipídios dos espaços intercelulares epidérmicos; auxílio na manutenção da integridade do estrato córneo, aumentando sua espessura, regularizando sua queratinização e reparo, e melhorando a função de barreira da pele e a hidratação, pela redução das perdas transepidérmicas.

Pode ser usado em concentrações de 2 a 7%, em formulações gel, creme ou loção, sendo estável em pH abaixo de 8.

Glyco Repair®

É um composto rico em oligogalactomananas purificadas das sementes da alfarrobeira *Ceratonia siliqua*, capaz de restaurar a barreira cutânea e regenerar o mecanismo natural de reparo celular cutâneo.

Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade do Glyco Repair® de acelerar a migração de queratinócitos e fibroblastos, restaurar a síntese de fatores de crescimento (activina e TGF- β 1) e ativar a síntese de actina de músculo liso. Estudos *in vivo* comprovaram seu efeito reparador em tecidos danificados.

Pode ser utilizado em formulações, em concentração entre 1 e 3%, e é estável em pH entre 2 e 10.

Biocálcio

É o sal de cálcio do L-ácido carboxílico pirrolidona (L-PCA), um carreador de cálcio extracelular para o interior da célula. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que sob concentrações intracelulares menores, estimula a proliferação queratinócitos e, em concentrações maiores, induz a diferenciação dos queratinócitos, com aumento de profilagrina, queratina 10, quera-

midas e glucosilceramidas; promove síntese e organização do envelope córneo; provoca síntese de lipídios que participam da coesão celular da função de barreira da pele; hidrata a pele e inibe a metaloproteinase 1 (MMP-1), reduzindo a degradação de colágeno (Figura 37.1).

Dessa maneira, torna a pele menos suscetível à desidratação e às agressões do meio externo, promove sustentação e suaviza rugas finas. Deve ser usado em cremes, na concentração de 2%.

Pro-collasyl®

É uma formulação com elevada concentração de silanetriol, silício orgânico hidrossolúvel, ligado ao colágeno marinho associado aos polipeptídios do arroz (*Oryza sativa*).

Estimula diretamente os fibroblatos e, conseqüentemente, aumenta a síntese de colágeno, promove a regularização do metabolismo celular e do ciclo de reparação celular. Desse modo, ocorre reestruturação profunda da pele, com suavização de rugas, melhora da textura e hidratação. Pode ser usado em concentrações de 2 a 5%, em pH de 2,5 a 4,5.

Algisium C2®

É um agente derivado do silício orgânico e de um polissacarídeo extraído de uma alga marrom (malinária), o manurato. Sua formulação, livre de parabenos, é rica em radicais hidroxila, o que possibilita a rápida penetração na pele. Estudos *in vitro* demonstraram proliferação de fibroblastos, citoestimulação com aumento na produção de colágeno por fibroblastos envelhecidos, atividade antiglicação, antirradicais livres, anti-inflamatória e hidratante. Há também estudos *in vivo* que reforçam sua ação hidratante e antienvelhecimento. Pode ser usado em concentração de 6%.

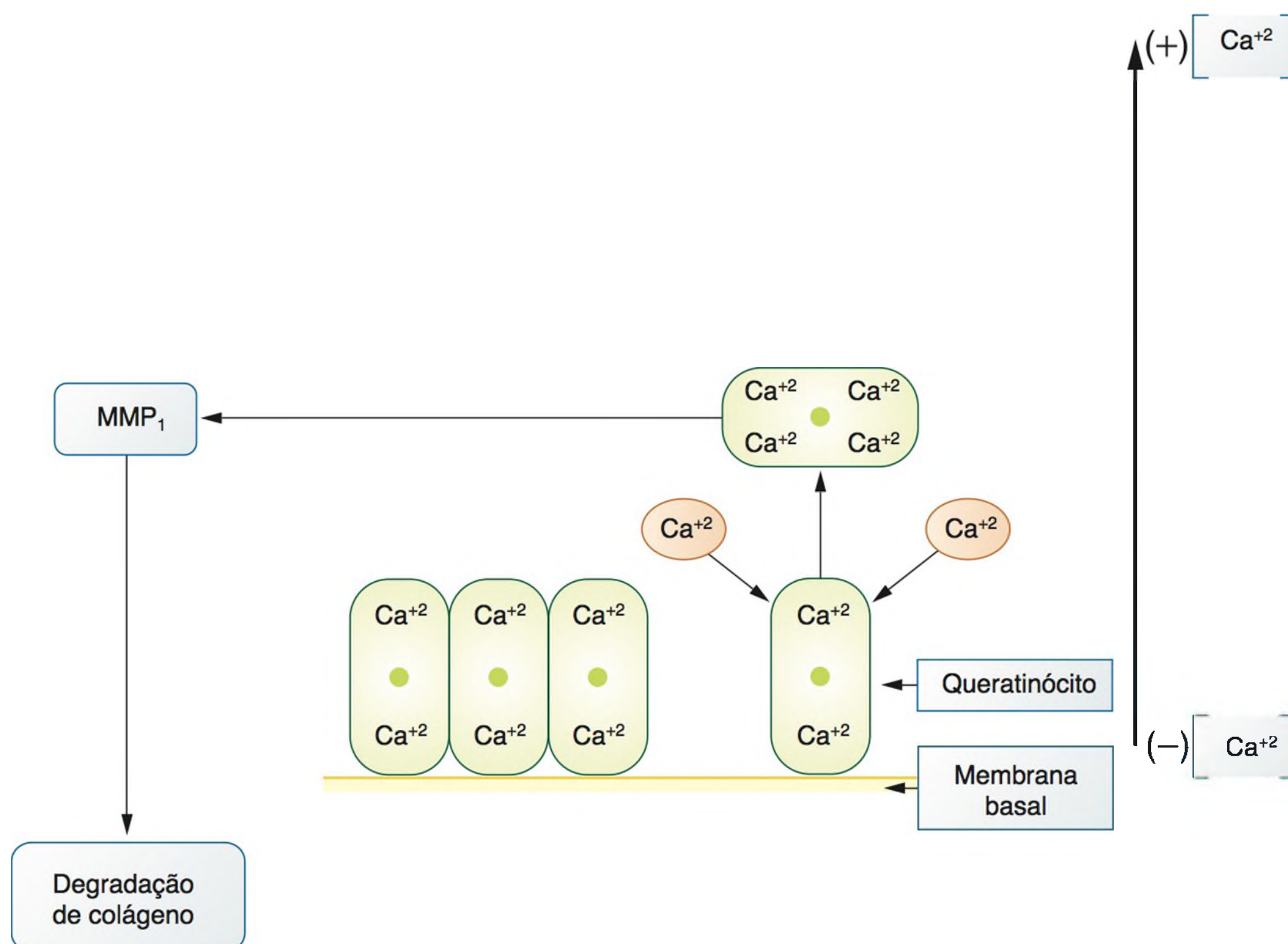


Figura 37.1 Atividades cutâneas do uso do biocálcio.

► Conclusão

Alguns cosméticos microabrasivos têm utilidade já comprovada na dermatologia com excelentes resultados no tratamento do fotoenvelhecimento, na hidratação e na remoção de manchas, enquanto outros ainda necessitam de mais estudos para evidenciar sua real vantagem. Com certeza, outras substâncias serão desenvolvidas, e, cada vez mais, os dermatologistas poderão contar com este grupo de ativos para amenizar os efeitos do tempo, do sol e das preocupações sobre a pele ao longo da vida.

► Bibliografia

- Ahshawat MS, Saraf S, Saraf S. Preparation and characterization of herbal creams for improvement of skin viscoelastic properties. *Int J Cosmet Sci.* 2008; 30(3):183-193.
- Berardesca E, Maibach H. Racial differences in skin pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(4):667-672.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebenson Wiss Technol.* 1995; 28(1):25-30.
- Breborowicz A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wieczorowska-Tobis K *et al.* The effect of N-acetylglucosamine as a substrate for *in vitro* synthesis of glycosaminoglycans by human peritoneal mesothelial cells and fibroblasts. *Adv Perit Dial.* 1998; 14:31-35.
- Briden ME, Green BA. Topical exfoliation-clinical effects and formulating considerations. In: Draelos ZD, Thaman LA. (eds.). *Cosmetic formulation of skin care products.* New York: Taylor & Francis. 2006, pp. 237-50.
- Brysk MM, Rajaraman S, Penn P *et al.* Glycoproteins modulate adhesion in terminally differentiated keratinocytes. *Cell Tissue Res.* 1988; 225(3):657-663.
- Burke KE. Nutritional antioxidants. In: Draelos ZD. *Procedures in cosmetic dermatology – cosmeceuticals.* Beijing: Elsevier Saunders. 2005, pp. 124-132.
- Cvijic J, Rigon R, Nani B. Algisium C2 Primeiro silício orgânico tópico livre de parabens. *Cosmetics Ingredients.* 2010(30-31):44-45.
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology.* 2008; 26(6):627-632.
- Green BA, Edison BL, Wildnauer RH *et al.* Derivatives of sugar compounds provide antiaging effects. Poster presented at the 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Washington, DC, February 2004.
- Hudson DL, Sleeman J, Watt FM. CD44 is the major peanut lectin-binding glycoprotein of human epidermal keratinocytes and plays a role in intercellular adhesion. *J Cell Sci.* 1995; 108(Pt 5):1959-1970.
- Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol.* 2007; 109(2):177-206.
- Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2002; 4(26):1-22.
- Pugh N, Pasco DS. Characterization of human monocyte activation by a water soluble preparation of Aphanizomenon flos-aquae. *Phytomedicine.* 2001; 8(6):445-453.
- Romay C, Armesto D, Ramirez R *et al.* Antioxydant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue green algae. *Inflamm Res.* 1998; 47(1):36-41.
- Roth J, Goebeler M, Van den Bos C *et al.* Expression of calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 is associated with distinct monocytic differentiation pathways in HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 191(2):565-570.
- Saija A, Tomaino A, Lo Cascio R *et al.* *In vitro* antioxidant activity and *in vivo* photoprotective effect of a red orange extract. *Int J Cosmet Sci.* 1998; 20(6):331-342.
- Sayo T, Sakai S, Inoue S. Synergistic effect of N-acetylglucosamine and retinoids on hyaluronan production in human keratinocytes. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004; 17(2):77-83.
- Singh RP, Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK. Studies on the antioxidant activity of pomegranate (Punica granatum) peel and seed extracts using *in vitro* models. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(1):81-86.
- Talakoub L, Neuhaus IM, Yu SS. Cosmeceuticals. In: Alam M, Gladstone HB, Tung RC, eds. *Cosmetic Dermatology.* New York: Elsevier. 2009, pp. 7-34.

38

Peptídios

Tania Ferreira Cestari

Juliana Catucci Boza

- Introdução, 392
- Peptídios | Indicações e usos, 392
- Conclusão, 394
- Bibliografia, 395

► Introdução

Há muito tempo se conhece os efeitos benéficos de alguns produtos de origem proteica sobre a pele. Essas substâncias, sejam aminoácidos isolados ou em pequenas cadeias, foram inicialmente utilizadas como promotoras da cicatrização. Elas eram, em sua maioria, derivadas de culturas fúngicas, como do *Saccharomyces cerevisiae*, com grande capacidade proliferativa e atividade enzimática. Posteriormente, diversos estudos *in vitro* mostraram que várias moléculas com baixo peso molecular estimulavam a síntese do colágeno, a angiogênese e a formação de tecido de granulação.

A maioria das respostas biológicas e dos processos regulatórios é mediada ou controlada por sequências específicas de aminoácidos, relativamente fáceis de serem sintetizados. A possibilidade de controlar ou modular esses produtos, de modo a serem estáveis e funcionais, e o número quase ilimitado de possíveis combinações de aminoácidos e associações bioquímicas, abriram um campo de aplicações fundamentadas em estudos controlados *in vitro*, claramente úteis na dermatologia. Processos relacionados com inflamação, pigmentação, proliferação e migração celulares, imunidade e síntese da matriz extracelular extrapolaram a área de pesquisa e das finalidades terapêuticas para assumirem papel primordial nos processos de homeostasia cutânea e, por extensão, na melhora da aparência cosmética da pele não lesionada. Contudo, para a adequada exploração deste potencial, é essencial que as moléculas proteicas penetrem até seu local de ação de modo ativo, exercendo seu efeito benéfico sem induzirem reações de hipersensibilidade. Muitas delas são rapidamente degradadas e outras, maiores e hidrofílicas, não conseguem permear além da camada córnea, que é lipofílica.

A capacidade de permeação cutânea de um produto depende de diferentes fatores, entre eles: pH, peso molecular, estabilidade química, capacidade de ligação, solubilidade e tempo necessário para permeação. Além disso, influem a integridade e a espessura da pele, o metabolismo cutâneo, o local e a frequência de aplicação, os veículos utilizados e o tempo de disponibilidade antes da degradação. A alteração das características físico-químicas dos peptídeos, de modo a aumentar sua permeabilidade, mantendo a estabilidade, passou a ser fundamental e limitou o número de várias substâncias inicialmente propostas como ativos cosmecêuticos. O advento de novas tecnologias tornou o uso cosmético dos peptídeos acessível, com efeitos clinicamente demonstráveis em curto e médio prazos.

Tanto os aminoácidos como os peptídeos melhorar a textura, a turgência e a regularidade da superfície cutânea, e conseguem um resultado antienvhecimento, sem os efeitos adversos indesejáveis que os retinoides provocam, por exemplo. Em nível molecular e funcional, substâncias que pertencem a esse grupo de ativos são capazes de aumentar a regeneração do colágeno e até prevenir a sua degradação, interferindo e retardando diferentes etapas do processo de envelhecimento.

Entre as moléculas de origem proteica com maior atividade antienvhecimento, estão os peptídeos, que são divididos em sinalizadores, inibidores de neurotransmissores, transportadores e inibidores de enzimas, de acordo com seus principais efeitos funcionais.

► Peptídeos | Indicações e usos

■ Peptídeos sinalizadores

Os peptídeos sinalizadores estimulam os fibroblastos, aumentando a produção de colágeno ou elastina e reduzindo a ação da collagenase. Atuam também no incremento da quantidade de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e fibronectina. Eles foram originalmente desenvolvidos para a reparação de feridas dérmicas. Contudo, na pele sadia, esses efeitos resultam na diminuição de rugas e linhas provocadas pelo envelhecimento intrínseco e extrínseco, ao tornar a pele mais firme e com aparência mais jovem. As principais características e aplicações dessas substâncias encontram-se sumarizadas na Tabela 38.1.

O pentapeptídeo KTTKS, formado pela sequência lisina-tionina-tionina-lisina-serina é o peptídeo sinalizador mais utilizado. Ele ocorre naturalmente no pró-colágeno do tipo I e estimula a regulação da neossíntese do colágeno, aumentando a produção das proteínas da matriz extracelular e da fibronectina, fundamentais para a sustentação dérmica. A penetração da molécula na epiderme e na derme superficial é favorecida pela ligação ao ácido palmítico. Sua apresentação comercial (Matrixyl®) está em diversos produtos cosméticos; além disso, ele pode ser incorporado a formulações personalizadas. O Pal-KTTKS tem um efeito muito potente, mesmo com pequenas concentrações, e seu uso regular proporciona redução das rugas finas. Estudo duplo-cego comparativo com placebo, conduzido por Robinson *et al.*, em 2005, confirmou objetivamente a avaliação clínica, utilizando técnicas de análise qualitativa e de imagem.

Outros peptídeos sinalizadores atuam por mecanismos diversos: a sequência valina-glicina-valina-alanina-prolina-glicina (VGVAPG) ou oligopeptídeo palmitoil estimula a produção de fibroblastos, reduz a expressão de elastina e a quebra do colágeno; com isso há melhora na aparência geral da pele, em especial da região periorbitária, e redução na profundidade de rugas. O tripeptídeo sintético glicil-histidil-lisina (GHK), comercializado como Biopeptide-CL®, age por meio da produção de colágeno por estímulo aos fibroblastos, determinando redução na extensão e na profundidade das rugas, além de diminuir o ressecamento da pele.

Recentemente, tem sido dada grande atenção aos peptídeos funcionais ligados a fatores de crescimento específicos, que concentram sua ação nos órgãos-alvo. Entre os mais indicados e com resultados clínicos fundamentados em evidências concretas de atividade está o Lipospondin®, um tripeptídeo ligado ao ácido elaídico, que ativa o fator de crescimento TGF- β e inibe a metaloproteinase da matriz do RNA mensageiro, podendo ser um possível agente para prevenir as alterações dérmicas causadas pela idade. O palmitoil-tripeptídeo-3/5 ou Syn®-Coll estimula o TGF- β , quando combinado ao ácido palmítico e ao ácido trifluoracético. Estudo *in vivo*, utilizando as concentrações de 1,0 e 2,5% em amostra com 60 pacientes, mostrou resultados bastante satisfatórios na correção de rugas finas e profundas, além de promover a hidratação da superfície e apresentar efeito tensor.

■ Peptídeos inibidores de neurotransmissores

Diferentes tipos de toxina botulínica são capazes de agir em neurônios colinérgicos, causando proteólise seletiva de proteínas do complexo SNARE (*N-ethylmaleimide-sensitive*

Tabela 38.1 Características e aplicações dos principais peptídios sinalizadores.

Cosmecêutico	Mecanismo de ação	Efeito	Concentração recomendada
Tripeptídio Glicil-Histidil-Lisina (GHK), comercializado como Biopeptide-CL®	Produção de colágeno por estímulo aos fibroblastos e glicosaminoglicanos	Redução na extensão e na profundidade das rugas e diminuição do ressecamento da pele	5% (Biopeptide-CL®)
Pentapeptídio Pal-KTTKS, formado pela sequência lisina-tionina-tionina-lisina-serina – Matrixyl®	É o peptídio sinalizador mais utilizado. Estimula a regulação da neossíntese do colágeno dos tipos I, II e IV, fibronectina, elastina e glicosaminoglicanos. A sua permeabilidade aumenta com a ligação ao ácido palmítico.	Efeito potente em pequenas concentrações. O uso regular proporciona redução das rugas finas em um estudo duplo-cego	3% (Matrixyl®3000®)
Valina-Glicina-Valina-Alanina-Prolina-Glicina (VGVAPG) ou Oligopeptídio Palmitoil	Estimula a produção de fibroblastos, reduz a expressão de elastina e a quebra do colágeno.	Melhora na aparência geral da pele, em especial da região periorbitária, e redução na profundidade de rugas	2 a 5% (Biopeptide EL®) ou 2% (Dermaxyl®)
Palmitoil tripeptídio-3/5 ou Syn®-Coll	Estimula o TGF-β, como a trombospondina, promovendo a produção de colágeno	Em estudo <i>in vivo</i> , comparado com placebo e com Palmitoil pentapeptídio 10% foi superior aos demais quanto à redução de aspereza e aspecto das rítes	2,5% (Syn®-Coll)
Tripeptídio-10 Citrullina ou Decorinyl®	Efeito firmador, simulando a sequência da decorina. Também regula a fibrinogênese e controla o crescimento das fibrilas e sua uniformidade	Aumento de até 54% na maciez e melabilidade cutânea em estudo com incógnita, controlado com placebo	5% (Decorinyl®)
Peptamida-6 (FVAPFP)	Derivado da fermentação de leveduras do gênero <i>Saccaromyces</i> . Aumenta a síntese de colágeno e estimula fatores de crescimento	Aumento da elasticidade, em um estudo comparativo de hemifaces	0.5 a 3% (Peptamide®-6)
Aquaporina	Canal de água transepidermico, que aumenta a permeabilidade das membranas à água	Redução significativa da perda de água transepidermica, aplicado nos antebraços	2 a 5% (Aquaporine Active®)

factor attachment protein receptor), responsável pela liberação de acetilcolina e consequente contração muscular. A SNAP-25 está relacionada com a toxina botulínica tipo A, e a VAMP com a toxina botulínica tipo B.

Os peptídios inibidores de neurotransmissores inibem a contração muscular, reduzindo linhas e rítes secundárias à mímica facial, sendo que a maioria age no complexo SNARE, em uma tentativa de mimetizar os efeitos da toxina botulínica. Como a contração muscular ocorre por liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, alguns ativos cosmecêuticos de uso tópico conseguem reduzir esta liberação, ou impedir a ligação do neurotransmissor aos receptores de membrana, por meio da ação antagonista, prevenindo assim a movimentação muscular (Tabela 38.2).

■ Peptídios transportadores

Os peptídios estabilizam e transferem metais, como o cobre (Cu), importantes para a cicatrização e para o bom desempe-

nho de processos enzimáticos. O papel do cobre no envelhecimento envolve diversos mecanismos: ele age como cofator da superóxido dismutase, uma importante enzima antioxidante, e é, ainda, cofator da lisil oxidase, ligada à produção de colágeno e elastina. O tripeptídio Glicil-L-Histidil-Lisina (GHK) facilita a ação do cobre nas células, pois facilita sua agregação à cadeia alfa II do colágeno. A liberação do oligoelemento metálico, em casos de feridas ou inflamação, é capaz de estimular a produção de colágeno novo. Além disso, há aumento da síntese de colágeno pelos fibroblastos, dos níveis de mRNA de MMP2 e dos inibidores das metaloproteases tissulares TIMP-1 e TIMP-2. Logo, o tripeptídio GHK age como um ativo de transferência do cobre para o interior da pele.

Estudo conduzido por Abdulghani *et al.*, em 1998, incluiu 20 pacientes e comparou os resultados obtidos com tretinoína, vitamina C, melatonina e GHK-Cu, sendo que cada paciente recebia a aplicação de um dos produtos em cada coxa. Os autores demonstraram que todos os produtos eram capazes de aumentar a síntese de pró-colágeno em 4 de 10 coxas testadas;

Tabela 38.2 Princípios ativos dos peptídios inibidores de neurotransmissores.

Cosmecêutico	Mecanismo de ação	Efeito	Concentração recomendada
Argireline®	Efeito relaxante da musculatura, diminuição das linhas de expressão e promoção da proliferação de fibroblastos na pele	Melhora de mais de 30% nas rugas periorbitais após uso por 30 dias em um estudo aberto com acetil-hexapeptídio-3 em creme 5%	3 a 10%
Vialox® – Pentapeptídio ativo curare-símile	Antagonista do receptor de acetilcolina, bloqueia a liberação de Na ⁺ na membrana pós-sináptica e inibe a contração muscular	Após 28 dias de uso, 2 vezes/dia, houve redução da profundidade das rugas em 49%	0,05 a 0,3% (Vialox® Powder)
Leuphasyl®	Semelhante às encefalinas: opioides endógenos que agem diminuindo a atividade neuronal ao inibir a liberação de acetilcolina por ação nos canais de cálcio e potássio	Um estudo comparativo com creme contendo Leuphasyl® 5%, Argireline® 5% e a combinação de ambos, demonstrou redução de 11,64% vs. 16,26% vs. 24,62%, respectivamente. Torna-se evidente o efeito sinérgico com o Argireline®	3 a 10%
Syn®-Ake	Efeito semelhante ao da waglerina-1, neurotoxina, encontrada em veneno de serpentes, que causa paralisia, por agir como antagonista reversível dos receptores nicotínicos	Reduz a contração muscular e a profundidade das rítes. Superior ao Argireline® em um estudo	1 a 4%

5/10, 5/10 e 7/10, respectivamente. Outro estudo, realizado por Appa *et al.*, em 2002, comparou duas formulações cosméticas do GHK-Cu e evidenciou que, em um período de 8 semanas de uso, houve aumento da viscoelasticidade cutânea. Os resultados também foram bastante positivos na redução de linhas finas, principalmente quando o produto era aplicado na região periorbital.

■ **Peptídios inibidores de enzimas**

Os derivados da proteína da soja inibem a ação das proteí­nases. Esse derivado vegetal é frequentemente utilizado como agente anti-idade, hidratante cutâneo, fotoprotetor e é, inclu­sive, incorporado a produtos de uso capilar. Há estudos que demonstram a superioridade de cremes que contêm extrato de proteína da soja, comparados com placebo, em termos de aumento de colágeno e glicosaminoglicanos.

Peptídios derivados do arroz (Colhibin®) inibem a ativi­dade da metaloproteinase e induzem a expressão do gene da hialuronidase sintetase 2, sendo utilizados como agentes antienvelhecimento, formadores de filme e condicionadores capilares.

A proteína da seda tem alta afinidade cobre, além de inibir a peroxidação de lipídios, a atividade da tirosinase e a apoptose de queratinócitos. Os estudos evidenciam o efeito hidratante dessa substância na redução do eritema induzido por UVB em virtude de suas propriedades antioxidantes.

■ **Fatores de crescimento**

Recentemente tem sido dada grande atenção aos peptí­dios funcionais ligados a fatores de crescimento específicos, que concentram sua ação nos órgãos-alvo. O hormônio de crescimento humano recombinante tem efeitos mitogênicos nos queratinócitos e fibroblastos, aumentando a produção de insulina e sebo, bem como auxiliando na reparação de feridas. A alfainterferona aumenta a concentração de célu­las dentríticas e de células CD1a e HLA-DR positivas. Os fatores de crescimento tumoral (TGF) alfa e beta promo­vem migração de queratinócitos, além da quimiotaxia para macrófagos e fibroblastos. Nesse sentido, o TGF-α tem maior ação sobre os queratinócitos. Estes compostos com aplicação cosmecêutica serão abordados no Capítulo 40 – *Fatores de Crescimento*.

■ **Outros peptídios | Efeito “cinderela”**

Há alguns anos encontram-se disponíveis no mercado pro­dutos cosmecêuticos que produzem efeito antienvelhecimento rápido e de duração fugaz. São proteínas de alto peso mole­cular de característica filmógena; isto é, conforme secam, há retração do filme sobre a pele, proporcionando sensação ten­sora e tornando a superfície mais firme e lisa (Tabela 38.3). Alguns tensores tem efeito também em médio prazo, conhe­cidos como *double-lifting*, ao promoverem aumento da matriz extracelular.

■ **Peptídios | Efeitos adversos**

Os peptídios cosmecêuticos são, em geral, bem tolerados. Em razão de seu peso molecular, o maior risco presumido é o do desenvolvimento de dermatite de contato alérgica e a pos­sibilidade de íons livres desencadearem reações (no caso dos peptídios transportadores). Os estudos e relatos disponíveis, contudo, mostram que são raras as vezes em que é necessário suspender sua aplicação por intolerância.

► **Conclusão**

A dificuldade de encontrar dados fundamentados em evi­dências e as poucas publicações disponíveis deixam claro que são necessários mais estudos controlados, bem delineados, para avaliar adequadamente os efeitos dos peptídios cosme­cêuticos. Gorouhi e Maibach, em 2009, conduziram uma revi­ção sistemática que tinha como objetivo avaliar as evidências quanto à eficácia de peptídios e proteínas tópicas para a pele envelhecida, incluindo apenas estudos controlados. Os auto­res mostram que há pouca base científica para a prescrição segura dos peptídios de uso tópico. Apesar disso, estes ativos parecem ser opções promissoras como cosmecêuticos para o tratamento da pele, e a comprovação de sua eficácia depende de mais tempo e investimento.

O principal benefício dos peptídios sinalizadores e dos transportadores é aumentar a produção de colágeno sem a irritação provocada pelos retinoides, produtos mais usados no tratamento antienvelhecimento. Além disso, os peptídios cos­mecêuticos não aumentam a perda de água transepidérmica, preservando assim a função de barreira, algo que é perdido

Tabela 38.3 Princípios ativos dos peptídios de efeito “cinderela”.

Cosmecêutico	Características	Efeito	Concentração recomendada
Tensine®	Derivado das proteínas do trigo. Efeito tensor por 1 h após a aplicação	Reestruturação e hidratação da pele	3 a 10%
Raffermine®	Extraído da soja, com alto conteúdo em glicoproteínas e polissacarídios, efeito firmador para rosto e corpo	Melhora do tônus, elasticidade e rí­dides	2 a 5%
Easylift®	Forma filme polimérico sobre a pele	Pele mais lisa, diminuindo profundidade das rugas	2 a 3%
Liftiline®	Proteínas de alto peso molecular, formam um filme não oclusivo	Efeito tensor imediato em 69% dos voluntários em um teste de eficácia	3 a 5%
Pepha Tight®	Extrato da microalga <i>Nannochloropsis oculata</i> , combinado com polissacarídios, aminoácidos, antioxidantes e vitamina B12, que agem promovendo um efeito tensor imediato e a longo prazo, estimulando a formação de colágeno tipo I	Superior ao placebo em estudos abertos quanto ao efeito “tightening”	1 a 5%
Sesaf­lash®	Efeito tensor imediato e hidratação. Pode ser formulado em todos os tipos de preparações dermocosméticas	Além do efeito <i>lifting</i> imediato, efeito hidratante potente em um estudo clínico com 15 voluntários	5 a 10%

com o uso dos retinoides. Nesse sentido, podem ser utilizados após ou em noites intercaladas com o retinoide, para melhorar a hidratação e reduzir a irritação, ou ainda durante o dia, complementados por fotoproteção. Já os peptídios inibidores de neurotransmissores atuam por meio de um mecanismo que simula a ação da toxina botulínica ao causar inibição da contração muscular, reduzindo linhas faciais hiperkinéticas, tendo apresentado bons resultados nesse aspecto. Devem também ser considerados como opção no rejuvenescimento os peptídios com efeito “cinderela”, que, ao promoverem um efeito tensor, agem em curto e médio prazo.

Portanto, os peptídios cosmeceuticos são uma opção aos retinoides, tanto como substitutos, quando há intolerância aos efeitos adversos, quanto como complementares ao seu uso. É interessante ressaltar a diversidade de mecanismos pelos quais os peptídios atuam, constituindo uma classe de agentes anti-idade com ampla variedade de ações, podendo atuar nos mais distintos efeitos do envelhecimento na pele.

► Bibliografia

- Abdulghani AA, Sherr A, Shirin S et al. Effects of topical creams containing vitamin C, a copper-binding peptide cream and melatonin compared with tretinoin on the ultrastructure of normal skin. *Dis Manag*. 1998;1:136-141.
- Andre-Frei V, Perrier E, Augustin C et al. A comparison of biological activities of a new soya biopeptide studied in an *in vitro* skin equivalent model and human volunteers. *Int J Cosmet Sci*. 1999; 21: 299-311.
- Appa Y, Stephens T, Barkovic S et al. A clinical evaluation of a copper-peptide-containing liquid foundation and cream concealer designed for improving skin condition. In: Gaspan AA, Goldberg LH, Gupta AK et al. *American Academy of Dermatology 60th annual meeting*. American Academy of Dermatology, New Orleans, LA, USA. 2002. p. 28.
- Bentley JP, Hunt TK, Weiss JB et al. Peptides from live yeast cell derivative stimulate wound healing. *Arch Surg*. 1990; 125: 641-6.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2009; 27:435-45.
- Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G et al. A synthetic hexapeptide (argireline) with antiwrinkle activity. *Int J Cosmet Sci*. 2002; 24: 303-10.
- Brown GL, Nanney LB, Griffen J et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med*. 1989; 321: 76-9.
- Bruce S. Cosmeceuticals for the attenuation of extrinsic and intrinsic dermal aging. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: s17-22.
- Cauchard JH, Berton A, Godeau G et al. Activation of latent transforming growth factor beta 1 and inhibition of matrix metalloproteinase activity by thrombospondin-like tripeptide linked to elaidic acid. *Biochem Pharmacol*. 2004; 67: 2013-22.
- Chung J, Cho S, Kang S. Why does the skin age: Intrinsic aging, photaging and their pathophysiology In: Rigel DS, Weiss RA, Lim HW, Dover JS (editors). *Photoaging*. New York: Marcel Dekker Inc; 2004 p. 1-13.
- Cohe, IK, Crossland MC, Garrett A et al. Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg*. 1995; 96: 251-4.
- Cullander C, Guy RH. Routes of delivery: case studies (6). Transdermal delivery of peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev*. 1992; 8: 291-329.
- Daithankar A, Padamwar MN, Pisal SS et al. Moisturizing efficiency of silk protein hydrolysate: Silk fibroin. *Indian J Biotechnol*. 2005; 4:115-21.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. 1999; 140: 4089-94.
- Dumas M, Sadick NS, Noblesse E et al. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6 (6 Suppl):s20-s24.
- Finkey MB, App, Y, Bhandarkar S. Copper peptide and skin. In: Elsner P, Maibach HI (editors), Marcel Dekker. *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 2nd ed. New York, 2005. p. 549-64.
- Gorouhi F, Maibach HI. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *Int J Cosmet Sci* 2009; 31: 327-45.
- Kaczvinsky JR, Griffiths CE, Schnicker MS, Li J. Efficacy of antiaging products for periorbital wrinkles as measured by 3-D imaging. *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8: 228-33.
- Kamoun A, Landreau JM, Godeau G et al. Growth stimulation of human skin fibroblasts by elastin-derived peptides. *Cell Adhes Commun*. 1995; 3: 273-81.
- Lintner K. Promoting production in the extracellular matrix without compromising barrier. *Cutis*. 2002; 70 (6 Suppl.): 13-16.
- Lupus MP, Cole AL. Cosmeceutical peptides. *Dermatol Ther*. 2007; 20: 343-9.
- Lupus MP, Cole AL. Peptídios e proteínas. In: Draeos ZD. *Cosmeceuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005, p. 145-52.
- Lupus MP. Cosmeceutical peptides. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 832-6.
- Maquart FX, Pickart L, Laurant M et al. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptidecopper complex glycyl-L-histadyl-L-lysine-Cu²⁺. *FEBS Lett*. 1988; 238: 343-6.
- Marikovsky M, Breuing K, Liu PY et al. Appearance of heparina-binding EGF-like growth factor in wound fluid as a response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3889-93.
- Mazurowska L, Mojski, M. Biological activities of selected peptides: skin penetration ability of copper complexes with peptides. *J Cosmet Sci*. 2008; 59: 59-69.
- McArdle JJ, Lentz TL, Witzemann V et al. Walglerin-1 selectively blocks the epsilon form of the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *J Pharm Exp Ther*. 1999; 289: 543-50.
- Meghea A. Pharmaceuticals and cosmeceuticals based on soft nanotechnology techniques with antioxidative, immunostimulative and other therapeutic activities. *Recent Pat Nanotechnol*. 2008; 2: 137-45.
- Namjoshi S, Benson HA. Cyclic peptides as potential therapeutic agents for skin disorders. *Biopolymers*. 2010; 94: 673-80.
- Namjoshi S, Caccetta R, Benson HA. Skin peptides: biological activity and therapeutic opportunities. *J Pharm Sci*. 2008; 97: 2524-42.
- Osborne R, Robinson LR, Mullins L, Raleigh P. Use of a facial moisturizer containing palmitoyl pentapeptide improves the appearance of aging skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(3 Suppl 1): 96.
- Puig A, Anton JMG, Mangues M A. New decorin-like tetrapeptide for optimal organization of collagen fibres. *Int J Cosmet Sci*. 2008; 30: 97-104.
- Rivers JK. The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 5-9.
- Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG et al. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci*. 2005; 27: 155-60.
- Sim GS, Lee DH, Ki, JH et al. Black rice (*Oryza sativa* L. var. japonica) hydrolyzed peptides induce expression of hyaluronan synthase 2 gene in HaCaT keratinocytes. *J Microbiol Biotechnol*. 2007; 17: 271-9.
- Sudel KM, Venzke K, Mielke H et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochem Photobiol*. 2005; 81: 581-7.
- Tajima S, Wachi H, Uemura Y et al. Modulation by elastin peptide VGVAPG of cell proliferation and elastin expression in human skin fibroblasts. *Arch Dermatol Res*. 1997; 289: 489-92.
- Vanzin SB, Camargo CP. *Entendendo cosmeceuticos: diagnósticos e tratamentos*. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda; 2008, p. 194-200.
- Watson RE, Long SP, Bowden JJ et al. Repair of photoaged dermal matrix by topical application of a cosmetic 'antiageing' product. *Br J Dermatol* 2008; 158: 472-7.
- Yamauchi P, Lowe N. Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 34-9.
- Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 485-94.
- Zhaorigetu S, Yanaka N, Sasaki M et al. Inhibitory effects of silk protein, sericin on UVB-induced acute damage and tumor promotion by reducing oxidative stress in the skin of hairless mouse. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2003; 71: 11-17.

39

Miotensores e Miorrelaxantes

Eloisa Leis Ayres

- Introdução, 398
- Compostos tensores e firmadores, 398
- Compostos miorrelaxantes, 402
- Conclusão, 403
- Bibliografia, 403

► Introdução

As alterações cutâneas decorrentes do processo de envelhecimento são complexas e suas causas, multifatoriais. Fatores intrínsecos e extrínsecos se associam, promovendo alterações nas diversas camadas da pele, que se traduzem clinicamente pela diminuição na hidratação cutânea, formação de rugas finas e profundas, perda da firmeza e elasticidade, distúrbios pigmentares e formação de lesões tumorais benignas, pré-malignas e malignas.

A flacidez da pele decorre de alterações evolutivas na estrutura do tecido conjuntivo de sustentação, representado pela matriz extracelular com as suas fibras colágenas, elásticas e reticulares, que proporcionam tônus e elasticidade à pele. O colágeno é a proteína mais abundante do organismo, e é produzido por uma grande variedade de células. É importante para formação das fibras de sustentação da pele, apresentando composição bioquímica, morfologia e funções diferentes.

Os colágenos podem ser classificados de acordo com sua estrutura e função:

- Colágenos que formam fibrilas: I, II, III, V e XI, que conferem resistência ao tecido.
- Colágenos que se associam a fibrilas: IX e XII, que ligam as fibrilas entre si e a outros componentes da matriz extracelular.
- Colágeno que forma rede: IV (confere aderência e filtração).
- Colágeno de ancoragem: VII (prende as fibras colágenas à lâmina basal).

Além do dano ao tecido conjuntivo, do efeito gravitacional e da mobilização do tecido celular subcutâneo, mais recentemente têm-se valorizado as alterações dinâmicas da musculatura, sejam as produzidas pela hipertonia da mímica facial e suas repetidas contrações ou pela hipotonia muscular decorrente do processo de envelhecimento.

A perda da firmeza e a formação de rugas são sinais precoces de envelhecimento, evoluindo com a perda do contorno facial; isso faz com que o indivíduo não só se pareça como se sinta mais velho.

O conceito de cosmecêuticos com atividade miotensora ou miorrelaxante é bem controverso, uma vez que, para exercer uma atividade muscular, o ativo deve ultrapassar toda a barreira cutânea.

Se imaginarmos que os ativos miotensores e miorrelaxantes são aqueles que melhoram as rugas superficiais, conferem maior tônus à pele e promovem jovialidade, poderemos incluir inúmeros cosmecêuticos: os filtros solares, hidratantes,

retinoides, vitaminas, antioxidantes, hidroxiácidos, metais, proteínas, peptídeos e fatores de crescimento poderiam ser considerados por melhorarem a textura e a qualidade da pele, além do estímulo ao colágeno exercido por alguns deles.

Sendo assim, neste capítulo, serão abordados principalmente os ativos que tenham ação sobre fibras colágenas, elásticas, miofibrilas, fibrilas de actina, fibronectina e nos queratinócitos, componentes dérmicos e epidérmicos que podem modular a tensão da pele (miotensores e firmadores). Serão estudados também aspectos relacionados com a toxina botulínica tópica, que, por desenvolvimento tecnológico, penetraria na derme, exercendo atividade muscular miorrelaxante (Tabela 39.1).

Serão considerados os ativos que estão nos mercados brasileiro e mundial e apresentam resultados efetivos em formulações magistrais ou em produtos comerciais. Contudo, não devemos nos esquecer de que muitos desses compostos ainda precisam de mais trabalhos científicos duplo-cegos controlados, para que estes efeitos sejam mais bem documentados.

► Compostos tensores e firmadores

Serão considerados os principais ativos capazes de promover a redução de rugas, seja de imediato, com o chamado “efeito cinderela”, seja por ação nas fibras de colágeno e elastina, promovendo melhora do tônus, deixando a pele mais firme e com melhora do contorno facial; ou seja, ainda por atuação em componentes mioativos dos queratinócitos e da derme.

■ Tensores de efeito imediato | “Efeito cinderela”

Neste grupo, são incluídos alguns agentes de origem vegetal fabricados e patenteados por indústrias diversas, que têm como objetivo comum produzir um efeito tensor imediato na pele, chamado “efeito cinderela”. Para haver formação de um filme interfacial, as proteínas devem ter um tamanho suficientemente elevado (peso molecular entre 20.000 e 150.000 daltons) para permanecer na pele e sofrer alterações eletrostáticas, bem como atuar como filmogênicos. Os principais deste grupo são descritos a seguir.

Proteínas da semente do trigo (Tensine®)

Tensine® é um agente tensor de origem vegetal, extraído das proteínas da semente do trigo (*Triticum* sp.). Essas proteínas apresentam alto peso molecular, agindo na superfície da pele, formando um filme sobre a mesma, tornando-a mais firme e

Tabela 39.1 Compostos miotensores e miorrelaxantes.

Classificação	Compostos	Mecanismo de ação
Compostos tensores de ação imediata	Tensine®, Liftiline®, Vegetensor®	Efeito filmogênico sobre a pele com tensão imediata
Firmadores	Raffermine®, Elastinol + R®	Regulam a interação entre os componentes dérmicos
	Deanol® ou DMAE	Efeito sobre o tônus muscular, anti-inflamatório e antioxidante
	Matrixyl® e Matrixyl 3000®	Estimulam a síntese de componentes da matriz extracelular
	Pro-Xylane®	Estimula a síntese de GAGS
	THPE®	Contração de queratinócitos
	SCA®	Produção de fibronectina
Compostos miorrelaxantes	Argireline®, RT0001 (toxina botulínica tópica)	Inibição da liberação de acetilcolina e atuação na contração muscular

diminuindo a profundidade das rugas. Produzem efeito tensor imediato, observado 1 h após a aplicação, persistindo por algumas horas (aproximadamente 6 h). Podem ser manipuladas na concentração de 3 a 10%, em géis, géis-creme e *serum* tensores.

Proteínas do trigo (Liftline®)

Liftline® é um agente tensor de origem vegetal obtido de frações especiais de proteínas do trigo, que forma um filme elástico, resistente, coesivo e contínuo na superfície da pele. Tensor de ação quase imediata, melhora a superfície da pele (maciez e firmeza), diminuindo a flacidez e as linhas de expressão. Utilizado na concentração de 3 a 5%, em géis-tensores, géis-cremes corporais, faciais e para a área dos olhos. A manipulação em cremes e substâncias oleosas anula o efeito tensor, mantendo suas propriedades hidratantes.

Proteína de *Pisum sativum* (Vegetensor®)

Vegetensor® é um ativo com base na associação de proteínas de *Pisum sativum*, rico em aminoácidos essenciais, e do polissacarídeo natural *Sclerotium gum*, com propriedade tensora de efeito imediato. As proteínas de alto peso molecular do *Pisum sativum* formam um filme homogêneo sobre a superfície da pele, que se retrai após a secagem; os polissacarídeos naturais apresentam ação gelificante. Utilizado em concentrações de 1 a 5% em géis e géis-creme.

Polissacarídeo e goma acácia (Easylift®)

Easylift® é um ativo tensor imediato, de origem vegetal, composto por um polissacarídeo obtido por fermentação e por goma acácia obtida da *Acacia senegal*. Pode ser incorporado em qualquer tipo de formulação na concentração de 1 a 3%.

■ Firmadores cutâneos

Extrato hidrolisado da soja (Raffermine®)

É um agente firmador dérmico de origem vegetal, extrato hidrolisado da soja (*Glycine soya*), que contém glicoproteínas e polissacarídeos. Por suas características similares às das glicoproteínas dérmicas, age biomimeticamente, sendo capaz de regular interações entre componentes dérmicos e, em especial, facilitar a ligação dos fibroblastos às fibras colágenas. Tem ação inibitória sobre elastase, preservando a elasticidade cutânea e estimulando diretamente a contração dos fibroblastos, reforçando a estrutura molecular da derme, aumentando a firmeza, a elasticidade e o tônus da pele. Utilizado na concentração de 2 a 5%, pode ser incorporado a qualquer produto para uso tópico, para aplicação tanto facial como corporal em loções, cremes, géis e *serum*.

L-fucose e L-rhamnose (Elastinol +R®)

É uma combinação de polissacarídeos ricos tanto em L-fucose como em L-rhamnose. Essa combinação age na derme e na epiderme, promovendo redensificação dessas camadas por meio do estímulo da proliferação celular e da síntese de moléculas da matriz extracelular (MEC). Utilizado na concentração de 1 a 5%.

■ Deanol® ou 2-dimetilaminoetanol (DMAE)

É uma amina terciária, análoga da vitamina B colina e precursora da acetilcolina, neurotransmissor importante para contração muscular.

Inicialmente, o Deanol® foi apresentado como um suplemento nutricional para melhorar a memória em pacientes com autismo, doença de Alzheimer, e crianças com transtorno do déficit de atenção. Um enrijecimento notado na região cervical dos pacientes que utilizavam o fármaco despertou o interesse em sua pesquisa e na sua aplicação na dermatologia. É encontrado em fontes naturais, como o salmão, a anchova e a sardinha.

Em 2002, durante o encontro da American Academy of Dermatology, alguns trabalhos foram apresentados, demonstrando que a aplicação tópica de DMAE promoveu, a curto prazo, melhora visível e significativa na aparência e firmeza da pele, além de produzir efeito *lifting* na pele da face e do pescoço.

Em 2005, em artigo de revisão, foram relatadas ações farmacológicas do DMAE, que incluiriam, além da intensificação da acetilcolina, atividade anti-inflamatória e antienvelhecimento. Foi demonstrada a eficácia de uma formulação de DMAE a 3% em gel, produzindo redução de linhas finas e rugas, bem como aumentando a firmeza da pele. Entretanto, os mecanismos exatos pelos quais o DMAE produziria esses efeitos não foram completamente esclarecidos, especulando-se que existiriam múltiplas ações. Assim, o suprimento de acetilcolina nas junções neuromusculares poderia melhorar o tônus muscular e, adicionalmente, mediar outras ações como a proliferação e a diferenciação celular, visto que há evidências consideráveis de que a pele é um local de síntese, metabolismo e receptividade de acetilcolina. Outros mecanismos de ação na pele seriam a estabilização da membrana celular (pela formação de fosfatidilcolina), prevenindo sua destruição e produzindo ácido araquidônico e outros mediadores proinflamatórios. Teria assim um efeito anti-inflamatório e também antioxidante.

A epiderme contém receptores para acetilcolina dos tipos muscarínicos e nicotínicos, e a ativação desses receptores estaria envolvida em alterações intrínsecas do crescimento e diferenciação da epiderme. Na derme, os fibroblastos também poderiam expressar receptores que sofreriam ação da acetilcolina, assim como nas células endoteliais dos vasos.

Posteriormente, foi demonstrado *in vitro* que, em concentrações de 2,5 a 10%, o DMAE diminuía o número de fibroblastos à medida que sua concentração aumentava. O DMAE estimulou a apoptose natural das células e o aumento das mitoses e síntese nos fibroblastos (aumento de fibronectina, fibras colágenas e glicosaminoglicanos).

Em 2007, estudo *in vitro* (fibroblastos de coelho) e *in vivo* (orelhas de coelho) com DMAE a 3% demonstraram que a epiderme se tornou mais espessa e ocorreu vacuolização citopatológica dos fibroblastos por edema osmolar.

A partir dessa data não foram publicados novos trabalhos sobre os mecanismos de ação do DMAE e seus possíveis efeitos na pele. Com isso, o seu uso se manteve restrito, necessitando de novas publicações.

■ Peptídios

Os peptídios são cadeias curtas de sequência de aminoácidos, formando proteínas que simulam os peptídios do colágeno e elastina, aumentando a sua produção. Apesar de serem apresentados em um capítulo à parte, pela sua importância, serão rapidamente abordados nesta seção por representarem ativos encontrados em diversos cosmecêuticos com atividade tensora.

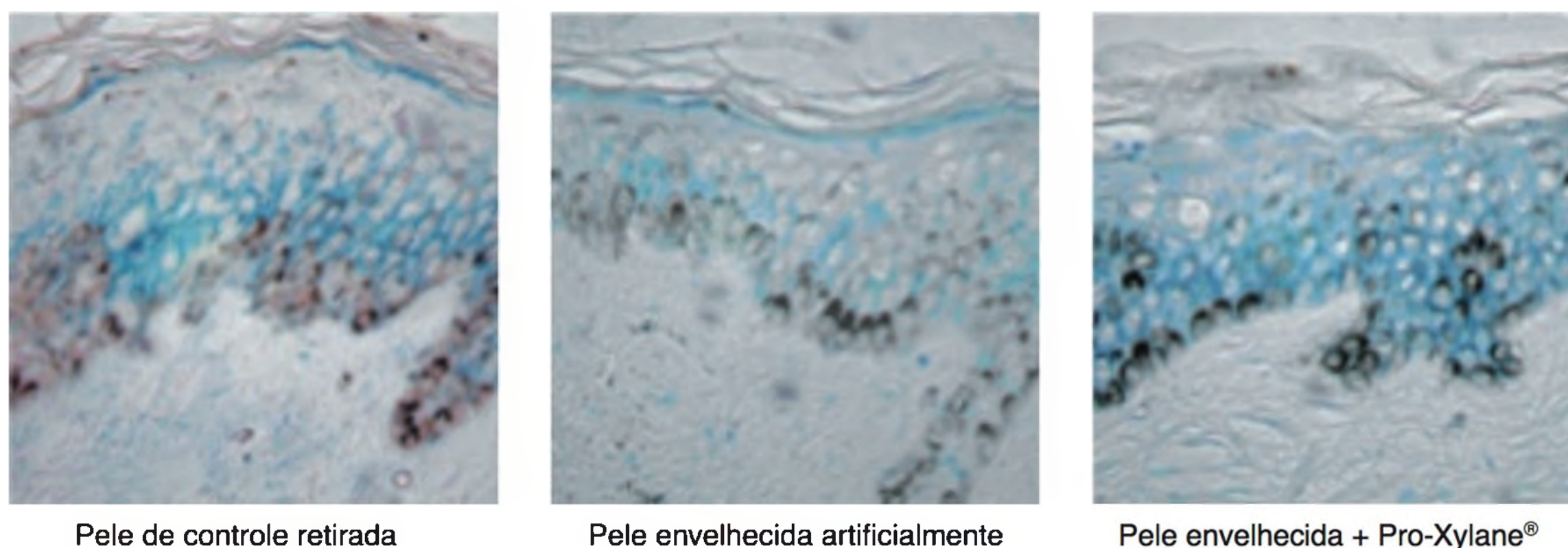


Figura 39.1 Formação de GAGS após incubação de modelo cutâneo com Pro-Xylane®. Cortesia: L'Oreal Research & Innovation, França; publicação de Bredoux *et al.*, 2007.

Os peptídeos podem ser sinalizadores, neurotransmissores ou transportadores.

► **Matrixyl®**. É o principal peptídeo sinalizador, utilizado para fornecer firmeza à pele. O seu principal benefício é o estímulo à produção de colágeno. Matrixyl® e Matrixyl 3000® são compostos pelos aminoácidos Pal-GHK e Pal-GQPR que se ligam a receptores específicos, regulando a proliferação celular e a renovação da matriz extracelular.

► **Argireline®**. É um hexapeptídeo com ação neurotransmissora, que, por sua semelhança estrutural com o complexo SNARE, impede a liberação de acetilcolina, atenuando a contração muscular. Por seu mecanismo de ação, será descrito posteriormente com os ativos miorrelaxantes.

► **Aldenine®**. É um peptídeo transportador (glicil-L-histidil-L-lisina) que atua como transportador. Tal substância consegue estabilizar e transferir partículas metálicas para a pele, além de estimular algumas enzimas (superóxido dismutase e lisil oxidase), atuando de modo interessante na cicatrização tecidual.

Em relação aos peptídeos, fica a dúvida se os sintéticos podem sinalizar ou ao menos mimetizar os sinais que resultariam na síntese de novas proteínas na matriz extracelular e se é possível estabilizá-los em formulações, bem como conseguir que sejam adequadamente transferidos para a derme, na qual ocorrerão esses processos.

■ Pro-Xylane®

Estudos *in vitro* demonstraram atividade biológica em peles reconstruídas e surpreendente efeito antienvhecimento.

Pro-xylane® demonstrou ser capaz de estimular a síntese de colágeno IV e VII, bem como melhorar a coesão derme-epiderme.

É uma molécula pesquisada pela L'Oréal®, que atua sobre o envelhecimento cutâneo. É obtida a partir da xilose, açúcar natural da árvore faia, cultivada na Europa Ocidental, que tem a propriedade de iniciar a síntese dos glicosaminoglicanos (GAGS) e tornar possível que eles se fixem a proteínas transportadoras para formar proteoglicanos. Pro-Xylane® é um C-xilosídeo que, por biomimetismo, estimula a síntese de GAGS na derme e na epiderme (Figura 39.1); consequentemente, modula a matriz extracelular e a viscosidade da pele. Em culturas de fibroblastos, estimula a síntese de colágeno IV e VII (Figura 39.2). Em estudos de imunoidentificação estimula a síntese de laminina 5, colágeno IV e VII, tenascina C e fibrilina 1, aumentando a coesão derme-epiderme (Figura 39.3).

Em estudos clínicos e histopatológicos, houve melhora das rugas, flacidez da pele e manchas após 3 meses de uso, quando comparado com excipiente.

Em medições biofísicas, houve aumento nítido na elasticidade e no tônus da pele, medidos com torquímetro, 1 h após a aplicação de Pro-Xylane® a 5%.

■ Tetra-hidroxipropil etilenodiamina® (THPE®)

Um estudo conduzido pelos laboratórios Johnson & Johnson descobriu que a modulação dos queratinócitos epidérmicos superficiais poderia induzir a um rápido efeito tensor da pele, levando a melhora da aparência geral. Por meio de microscopia visual e impedância elétrica, foi demonstrado

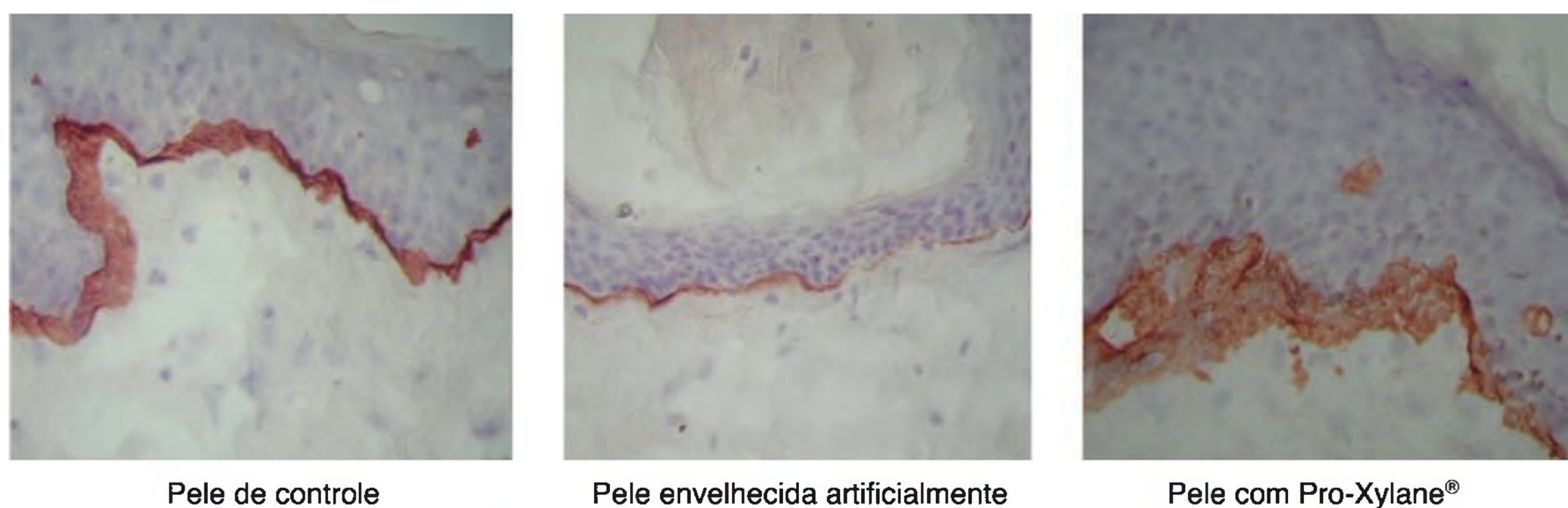
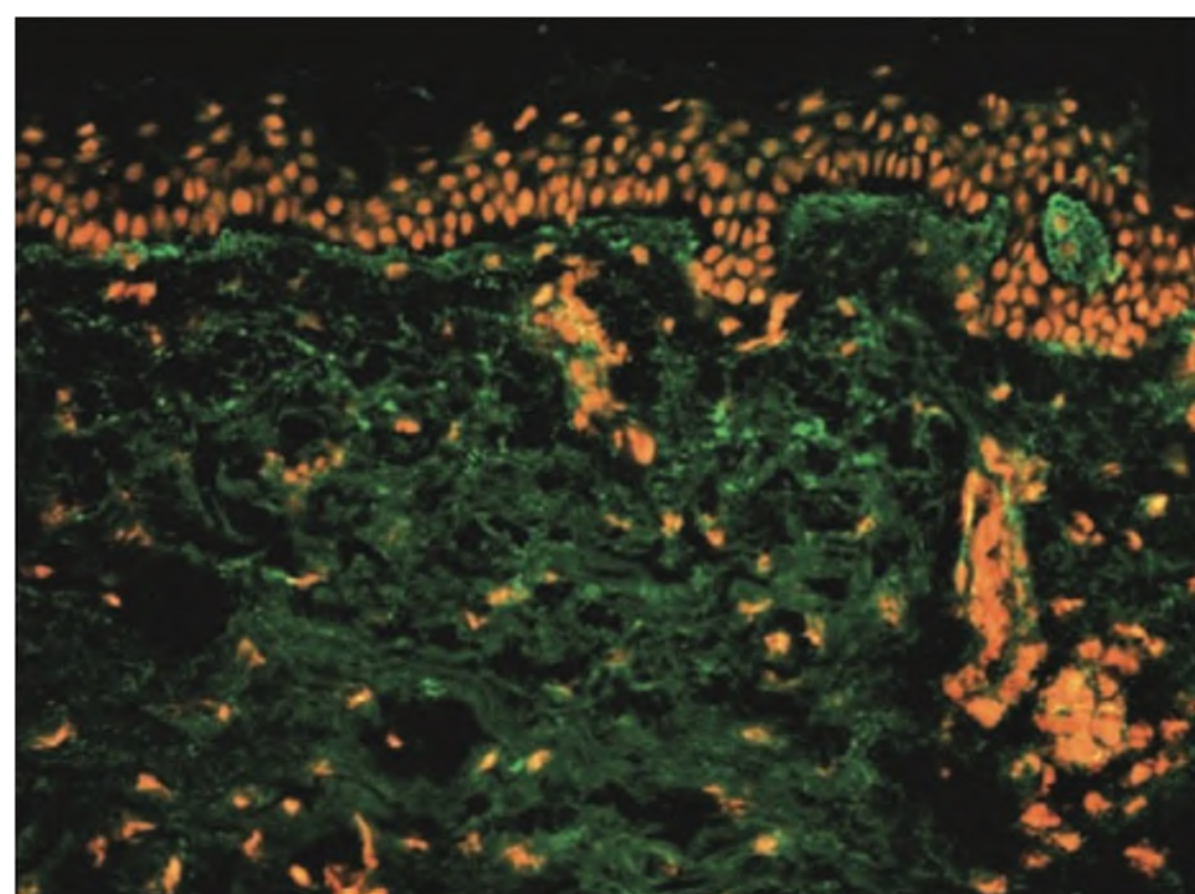
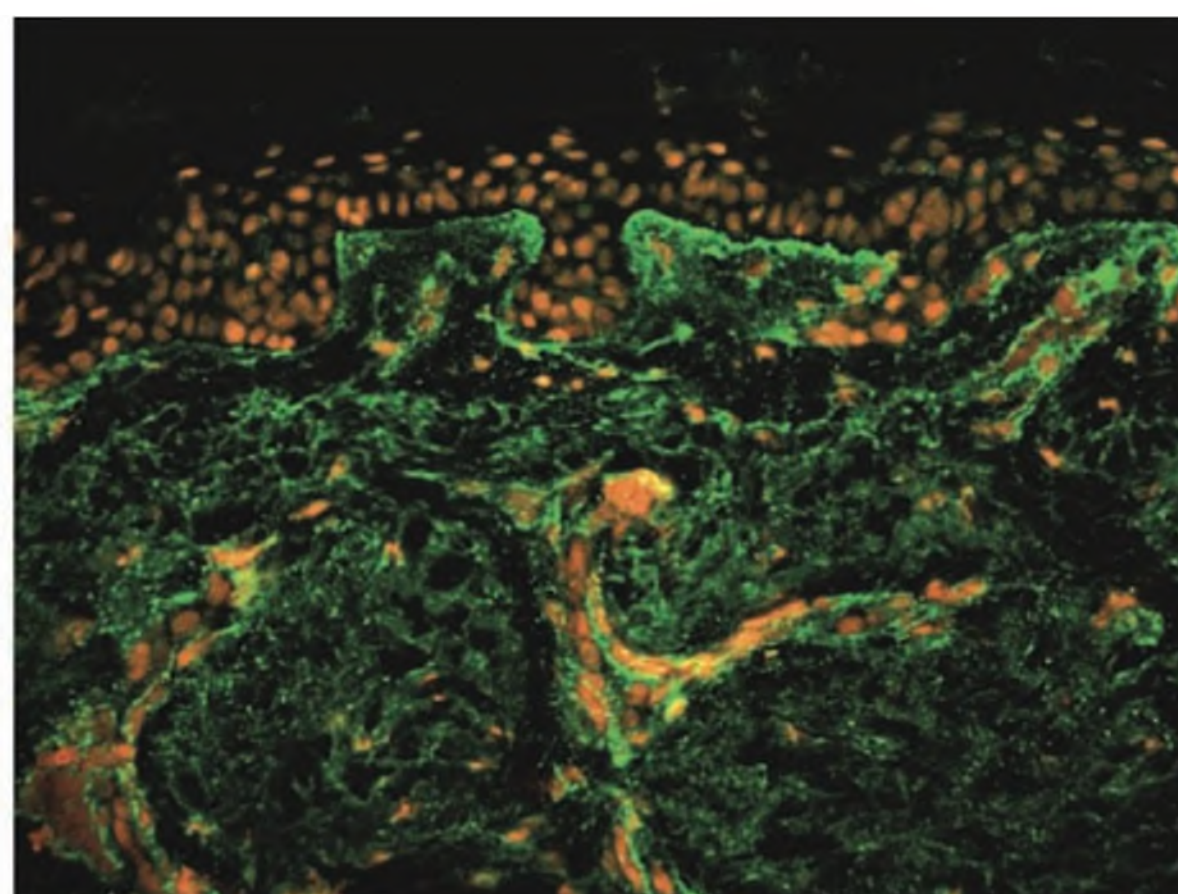


Figura 39.2 Formação de colágeno VII após incubação de modelo cutâneo com Pro-Xylane®. Cortesia: L'Oreal Research & Innovation, França; publicação de Bredoux *et al.*, 2007.



Pele pré-tratamento



Pele após tratamento com Pro-Xylane®

Figura 39.3 Formação de sulfato de condroitina-6 (em verde) após incubação de modelo cutâneo com Pro-Xylane®. Cortesia: L'Oreal Research & Innovation, França; publicação de Bredoux et al., 2007.

que o THPE® atuaria a partir da contração dos queratinócitos, produzindo melhora no contorno facial em poucos minutos após a sua aplicação tópica (Figura 39.4). Foi demonstrada diminuição de 41% da área celular em 20 min. O THPE® não demonstrou citotoxicidade, não induziu a vacuolização celular e não revelou efeitos na proliferação dos queratinócitos e fibroblastos, além de ter se mostrado seguro para uso tópico. Estudos clínicos demonstraram, em 32 voluntários, que 45 min após a sua aplicação tópica houve melhora importante da aparência das olheiras, rugas finas e “pés de galinha” quando comparado com placebo. Além disso, a melhora do contorno facial observada em poucos minutos persistiu por horas (Figura 39.5).

Em 2010, *e-poster* apresentado no encontro da American Academy of Dermatology demonstrou que a associação do THPE® com outros ingredientes ativos como o bugrane e a glicerina poderia conferir efeitos imediatos e mais duradouros no combate à flacidez facial. O estudo revelou, também,

melhora significativa nas linhas finas e nas rugas da região periorbital.

■ **Secreção natural do *Cryptomphalus aspersa*® (SCA®)**

Tendo em vista que os caracóis têm a capacidade de produzir grande quantidade de substância mucoide para sua defesa, foram demonstradas propriedades regeneradoras cutâneas na secreção natural do molusco *Cryptomphalus aspersa* (SCA®). Estudos subsequentes *in vitro* demonstraram efeito antioxidante, além de estímulo à proliferação de fibroblastos, produção de fibronectina, rearranjo do citoesqueleto de actina (Figura 39.3), da matriz extracelular e regulação da atividade de metaloproteinases (MMP), por meio da inibição da expressão de MMP-1 e MMP-2. Em avaliações clínicas e análise por profilometria, a aplicação tópica de SCA® demonstrou redução de 13 a 30% das rugas após 90 dias de utilização (Figura 39.4).

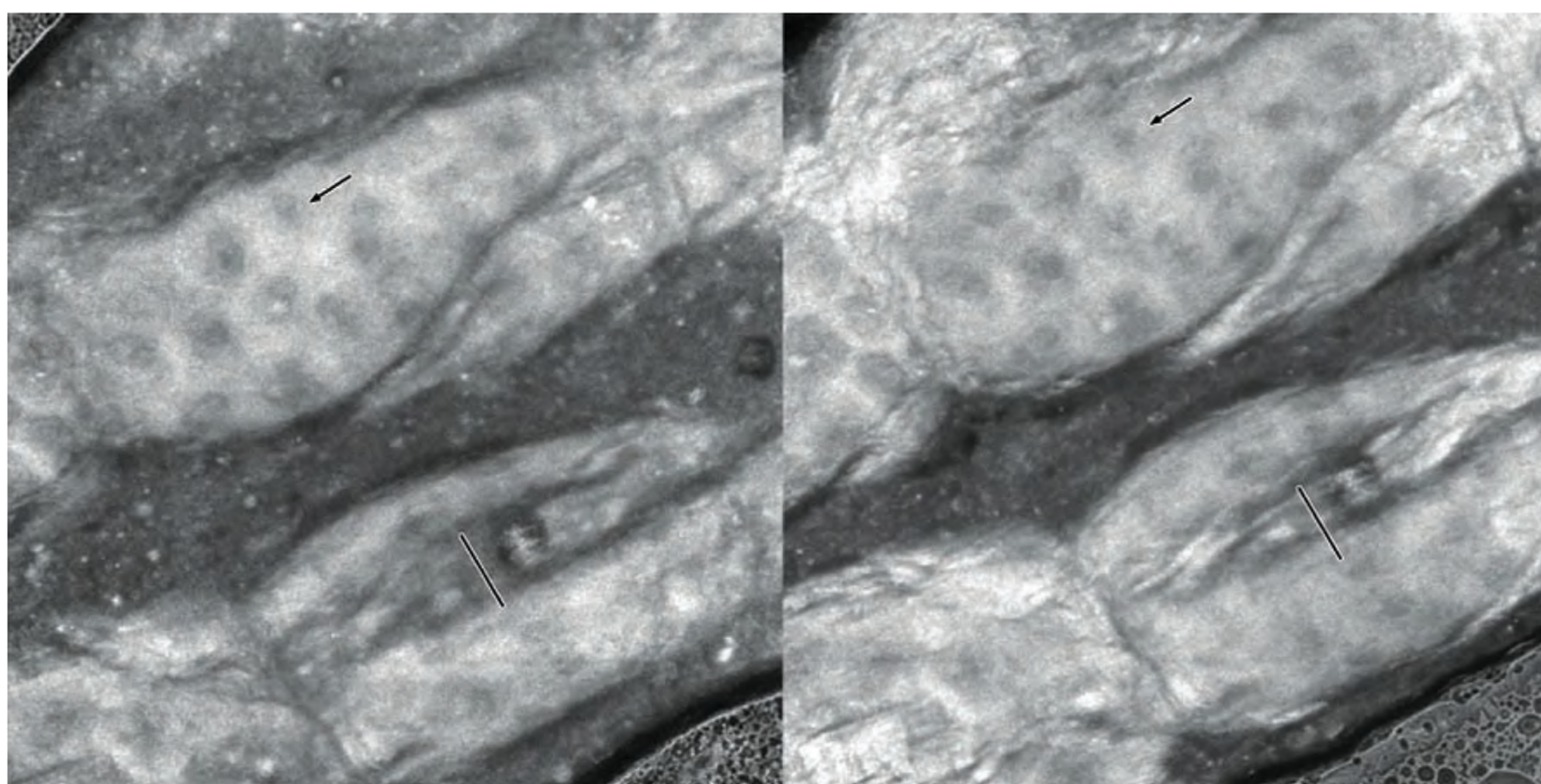


Figura 39.4 Microscopia confocal: foto de queratinócito *in vivo* antes (esquerda) e após (direita) 30 min de aplicação de THPE®. As setas representam mudanças no tamanho celular, e as barras, mudanças no dermatóglifo. Cortesia: Eduardo Ruvolo, Johnson & Johnson, EUA.



Figura 39.5 Melhora nos sinais de envelhecimento cutâneo após 45 min de contato da pele com THPE® – nota-se retração na largura da bolsa infrapalpebral, além de melhoria da profundidade de rugas e do sulco nasogeniano, bem como suavidade de linhas finas de expressão. Cortesia: Eduardo Ruvolo, Johnson & Johnson, EUA.

Com base nesses estudos, os laboratórios Cantabria, que detêm a patente da substância e produzem os cosmecêuticos que a contêm, vêm propagando efeito firmador da sua linha de produtos, em diferentes formulações, com concentrações de SCA® que variam de 2 a 40%. Entretanto, as bases moleculares que justificam esses benefícios permanecem desconhecidas.

► Compostos miorrelaxantes

■ Argireline®

Peptídeo utilizado para mimetizar os efeitos da toxina botulínica. *In vitro*, inibe a liberação de neurotransmissores pela interferência com a formação ou estabilização do complexo proteico necessário para liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Resulta em elevação do limiar para atividade muscular mínima, necessita de maior estímulo para que o músculo se contraia, leva à diminuição das linhas de expres-

são e rugas nos músculos faciais e funciona como miorrelaxante. Estudos clínicos com base na aplicação de Argireline® a 10% demonstraram redução significativa na profundidade das rugas.

■ Toxina botulínica tópica

A contração repetida dos músculos faciais é responsável pelo aparecimento de rugas dinâmicas que acometem face e pescoço, conhecidas como “rugos de expressão”. Em 2002, a FDA aprovou o uso da toxina botulínica tipo A (Botox® Cosmetic) para o tratamento das rugas glabêlas secundárias à contração muscular. Desde então, vários estudos têm demonstrado a eficácia e a segurança da toxina botulínica em injeções intramusculares no tratamento das rugas dinâmicas da face e do pescoço.

A toxina botulínica (TB), por ser molécula neurotrópica, tem alta afinidade pela junção neuromuscular e capacidade de relaxamento muscular a partir do bloqueio na liberação de acetilcolina. Entretanto, o seu alto custo, a aversão a agulhas e a dor da aplicação referida por alguns pacientes estimularam o estudo de novos métodos de aplicação.



Figura 39.6 Resposta clínica obtida após 8 semanas da aplicação tópica de toxina botulínica do tipo A. Cortesia: Franciso Pérez Atamoras, México.

Muitos consumidores preferem métodos menos invasivos para tratamento.

Veículos que incorporam a nanotecnologia vêm ganhando espaço na área cosmética, possibilitando maior estabilidade dos ativos, biodisponibilidade e alvos mais específicos. Apesar dos riscos relacionados com a aplicação tópica da toxina botulínica, técnicas refinadas e padronizadas para sua distribuição no tecido, por nanotecnologia, tornarão possível a sua utilização em um futuro próximo.

Pelo menos duas empresas americanas apresentaram estudos clínicos que demonstram a eficácia da aplicação tópica da TB em veículos de nanotecnologia para tratamento cosmético de rugas (Figura 39.6) e hiperidrose. Apesar de ainda limitados, esses estudos têm demonstrado que a TB tópica é estável à temperatura ambiente, é dosada pela quantidade de creme aplicado e penetra na pele sem danos à integridade cutânea ou toxicidade sistêmica.

Mais estudos têm sido, então, realizados para otimização de doses e sua aplicação prática.

Revance Therapeutics apresentou, em outubro de 2010, estudos fase 2 de investigação para o tratamento de rugas orbitais ("pés de galinha"). Os estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados e controlados do RT001 (toxina botulínica do tipo A em gel para uso tópico) foram bem tolerados e demonstraram eficácia estatisticamente significativa quando comparados ao controle. Os efeitos adversos leves, moderados e transitórios foram descritos como não relacionados com o tratamento. Não houve evidência de difusão além da musculatura-alvo.

► Conclusão

Cosmecêuticos constituem uma importante classe de produtos para uso tópico no arsenal contra o envelhecimento, sendo dever do dermatologista ter pleno domínio dos ativos utilizados e suas funções. A utilização de compostos com atividade miotensora e miorrelaxante vem ganhando espaço pela dificuldade de abordagem não cirúrgica de queixas como diminuição da firmeza e elasticidade cutânea, flacidez e alterações do contorno facial. Entretanto, o verdadeiro e duradouro efeito firmador só poderá ser obtido com a utilização de ativos que atuem de modo cientificamente comprovado nos complexos mecanismos biológicos do envelhecimento.

► Bibliografia

- Atamoras FP. *Topical botulinum toxin type A for the treatment of moderate to severe lateral canthal lines: preliminary safety and efficacy results of a blinded, randomized, placebo controlled trial*. Summer Academy Meeting of the American Academy of Dermatology. 2009; Abstract P2403.
- Bredoux C, Zucchi H, Pallard S *et al*. *Clinical and histopathological evaluation of topically applied Proxylane on photodamaged skin*. Poster presented 2007, ESDR.
- Brieva A, Philips N, Tejedor R *et al*. *Molecular basis for the regenerative properties of a secretion of the mollusk *Cryptomphalus aspersa**. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008; 21:15-22.
- Collins A, Nasir A. *Topical botulinum toxin*. *J Clin Aesth*. 2010; 3(3):35-9.
- Gagnani A, Giannoccaro FB, Sobral CS *et al*. *Dimethylaminoethanol affects the viability of human cultured fibroblasts*. *Aesth Plas Surg*. 2007; 31:711-8.

- Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(1):39-47.
- Kizoulis M, Ruvolo E, Magee L *et al*. Tetrahydroxypropyl ethylenediamine produces a rapid skin firming effect and improved appearance of facial contours. *J Am Acad Dermatol*. 2008; Abstract P 914.
- Lanctin M, Nkengne A, Bertin C *et al*. Bugrane, tetrahydroxypropyl ethylenediamine, and glycerin: association of three active ingredients to fight against facial sagging in a placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; Abstract P 1630.
- Morissete G, Germain L, Marceau F. The antiwrinkle effect of topical concentrated 2-dimethylaminoethanol involves a vacuolar cytopathology. *Br J Dermatol*. 2007; 156:433-9.
- Ruvolo E, Kizoulis M, Lyte P *et al*. Contraction of superficial keratinocytes by tetrahydroxypropyl ethylenediamine produces a rapid skin firming effect and improved appearance of facial contours. 21st World Congress of Dermatology, 2008.
- Tribo-Boixareau MJ, Parrado-Romero C, Rais B *et al*. Clinical and histological efficacy of a secretion of the mollusk *cryptomphalus aspersa* in the treatment of cutaneous photoaging. *Cosm Dermatol*. 2009; 22(5):247-52. www.argireline.com.br [homepage]

40

Fatores de Crescimento

Carolina Reato Marçon

Denise Steiner

- Introdução, 406
- Fatores de crescimento no processo de cicatrização, 406
- Envelhecimento e cicatrização, 407
- Tratamento da pele fotoenvelhecida, 407
- Papel dos fatores de crescimento na reversão do fotoenvelhecimento, 408
- Fatores de crescimento como adjuvantes de procedimentos, 409
- Mecanismo de ação proposto para o tratamento tópico com fatores de crescimento, 409
- Riscos associados aos fatores de crescimento, 410
- Tendências futuras, 410
- Conclusão, 411
- Bibliografia, 411

► Introdução

O envelhecimento cutâneo é mediado por uma combinação de efeitos do tempo (envelhecimento intrínseco) e fatores ambientais (envelhecimento extrínseco), com alteração na infraestrutura celular e extracelular. São dois processos independentes, clínicos e biologicamente distintos, que afetam estrutura e função simultaneamente. Evidências crescentes sugerem que os dois processos de envelhecimento apresentam vias bioquímicas e moleculares convergentes, que conduzem ao fotoenvelhecimento cutâneo. Os mecanismos comuns aos dois processos podem fornecer oportunidade única para o desenvolvimento de novas terapias antienvelhecimento. Os recentes avanços na compreensão do papel dos fatores de crescimento no processo de envelhecimento pode proporcionar uma oportunidade para desenvolver tais produtos cosmecêuticos. Na última década, os pesquisadores têm focado na fisiopatologia do fotoenvelhecimento e encontraram correlações com alguns aspectos da cicatrização de feridas agudas e crônicas. Os efeitos dos fatores de crescimento no processo de cicatrização de feridas são de interesse específico para os fabricantes de cosmecêuticos. Os fatores de crescimento são proteínas reguladoras que medeiam as vias de sinalização entre as células e no interior delas. Depois que uma ferida é produzida, uma série de fatores de crescimento chega ao local dela e interage sinergicamente para iniciar e coordenar cada fase da cicatrização. Esse processo é complexo, e não completamente elucidado.

A maioria dos estudos tem avaliado o papel de um único fator de crescimento no controle da cicatrização das feridas. Esses estudos demonstraram a importância dos fatores de crescimento na reparação dos tecidos lesionados, mas a investigação das fases da cicatrização tem demonstrado que a interação de múltiplos fatores de crescimento é imprescindível para a regeneração tissular. Os fabricantes de cosmecêuticos têm registrado os resultados positivos de estudos clínicos que mostram aceleração na cicatrização das feridas e começaram a incluir fatores de crescimento nos produtos destinados a atenuar os danos do envelhecimento cronológico e da exposição ao sol.

► Fatores de crescimento no processo de cicatrização

Centenas de fatores de crescimento já foram identificados; os que têm importância na cicatrização cutânea são citocinas envolvidas na resposta imunológica e fagocitose, bem como fatores de crescimento que induzem síntese de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos (GAG), componentes da matriz extracelular dérmica que são afetados pela radiação ultravioleta. A Figura 40.1 mostra a função dos fatores de crescimento mais importantes na cicatrização de feridas.

A cicatrização das feridas depende da interação sinérgica entre muitos fatores de crescimento. Após a lesão, citocinas e outros fatores de crescimento preenchem a região da ferida para mediar a resposta inflamatória, promover o crescimento celular e diminuir a contração e a formação do tecido cicatricial. O processo cicatricial é comumente dividido em quatro fases, que se sobrepõem e representam a resposta fisiológica à lesão. Essas fases incluem hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Durante a hemostasia, as plaquetas liberam várias citocinas e outros fatores de crescimento na região da ferida para promover a quimiotaxia e a mitogênese. Na fase inflamatória, neutrófilos e monócitos migram para o local da ferida em resposta a citocinas e fatores de crescimento específicos para iniciar a fagocitose e liberar fatores de crescimento adicionais que irão atrair fibroblastos. A fase de proliferação é marcada por epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Durante a proliferação, os queratinócitos restauram a função de barreira da pele e secretam fatores de crescimento adicionais que estimulam a expressão de novas proteínas queratina. Esse ciclo de produção de colágeno e secreção de fatores de crescimento se mantém graças a uma

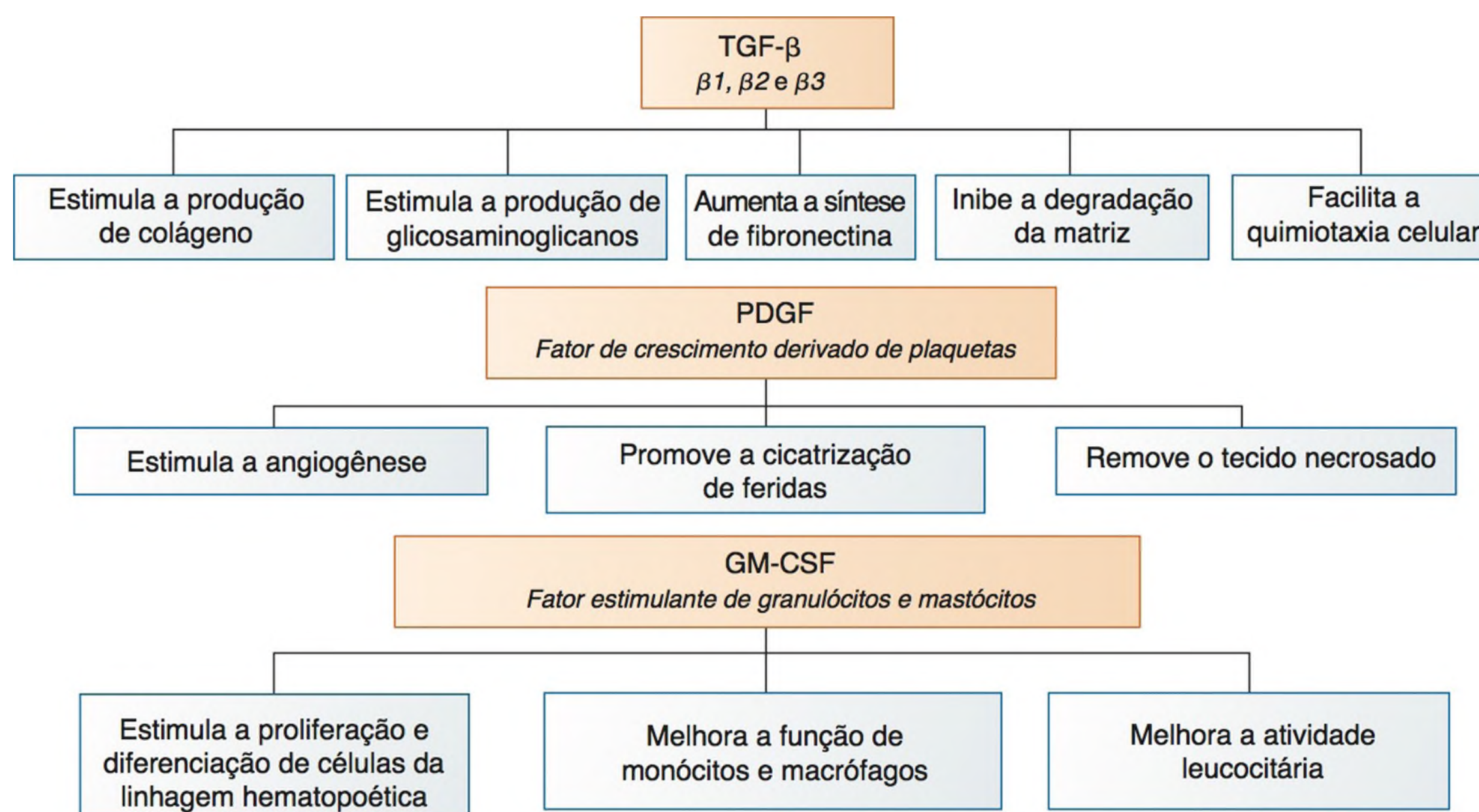


Figura 40.1 Funções dos fatores de crescimento humanos.

forma de *feedback* autócrino que promove reparação contínua da ferida.

A fase de remodelação é a etapa final no processo de reparação da ferida e, em geral, leva vários meses. Durante a remodelação, a matriz extracelular é reorganizada, o tecido cicatricial é formado e a ferida é reforçada. Colágeno do tipo III se deposita durante a fase de proliferação e, gradualmente, é substituído por colágeno do tipo I, o qual apresenta ligações cruzadas mais firmes e proporciona maior resistência à matriz do que o do tipo III. As células no local da ferida secretam diversos fatores de crescimento que funcionam especificamente remodelando e formando a matriz. Por exemplo, as sínteses de colágeno e fibronectina são iniciadas pelo TGF- β ; além disso, PDGF e também TGF- β estimulam os fibroblastos a produzirem GAG e modulam a proliferação de células do músculo liso. Outros fatores de crescimento modificam a vascularização. Ao longo do tempo, há aumento da densidade celular, e o tecido cutâneo adquire maior resistência.

Determinados fatores de crescimento iniciam de maneira direta a atividade que promove a cicatrização de feridas, bem como modificam a atividade de células da matriz extracelular e outros fatores de crescimento. Os fatores de crescimento são capazes de estimular e/ou inibir ações específicas. A atividade dos fatores de crescimento é modulada por outros fatores de crescimento e por diversos fatores intrínsecos que interagem para conseguir homeostasia e equilíbrio durante a cicatrização de feridas. As pesquisas continuam para que se descubram mais informações sobre as funções individuais de determinados fatores de crescimento na cicatrização e sobre a interação sinérgica dos fatores de crescimento entre si e com os outros componentes envolvidos na cicatrização. Não se sabe se a presença ou ausência de um único fator de crescimento é significativa no processo de cicatrização de feridas. Os dados atuais sugerem que o importante é a interação de vários fatores de crescimento, sendo que nenhum fator de crescimento por si só é determinante na evolução do processo cicatricial.

► Envelhecimento e cicatrização

Alguns dos efeitos bioquímicos do envelhecimento intrínseco e extrínseco na pele são semelhantes aos da formação e da cicatrização de feridas. A Figura 40.2 mostra um esquema do processo de fotoenvelhecimento e cicatrização. A formação de uma ferida ou o dano pela radiação UV induz inflamação por várias vias, incluindo ativação do TNF- α e interleucinas mediadas pelo NF- κ B. A inflamação produz ROS e enzimas proteolíticas, resultando em degradação da matriz extracelular. A cicatrização bem-sucedida demanda equilíbrio entre o desenvolvimento da inflamação e sua rápida resolução, a qual inclui a participação de fatores de crescimento e citocinas como TGF- β , TNF- α , PDGF, IL-1, IL-6 e IL-10. O envelhecimento intrínseco não mostra os componentes inflamatórios observados na cicatrização de feridas e fotoenvelhecimento agudo; em vez disso, o metabolismo oxidativo mitocondrial produz alguns dos principais mediadores envolvidos na degradação da matriz extracelular, incluindo ROS. A transição da fase inflamatória da cicatrização de feridas para a fase de granulação é mediada por vários fatores de crescimento e citocinas, incluindo PDGF, TGF- α , TGF- β , FGFS, IGF-1, CSF e Tis. Os fatores de crescimento e citocinas são derivadas de macrófagos, queratinócitos da epiderme e fibroblastos. Múltiplas vias

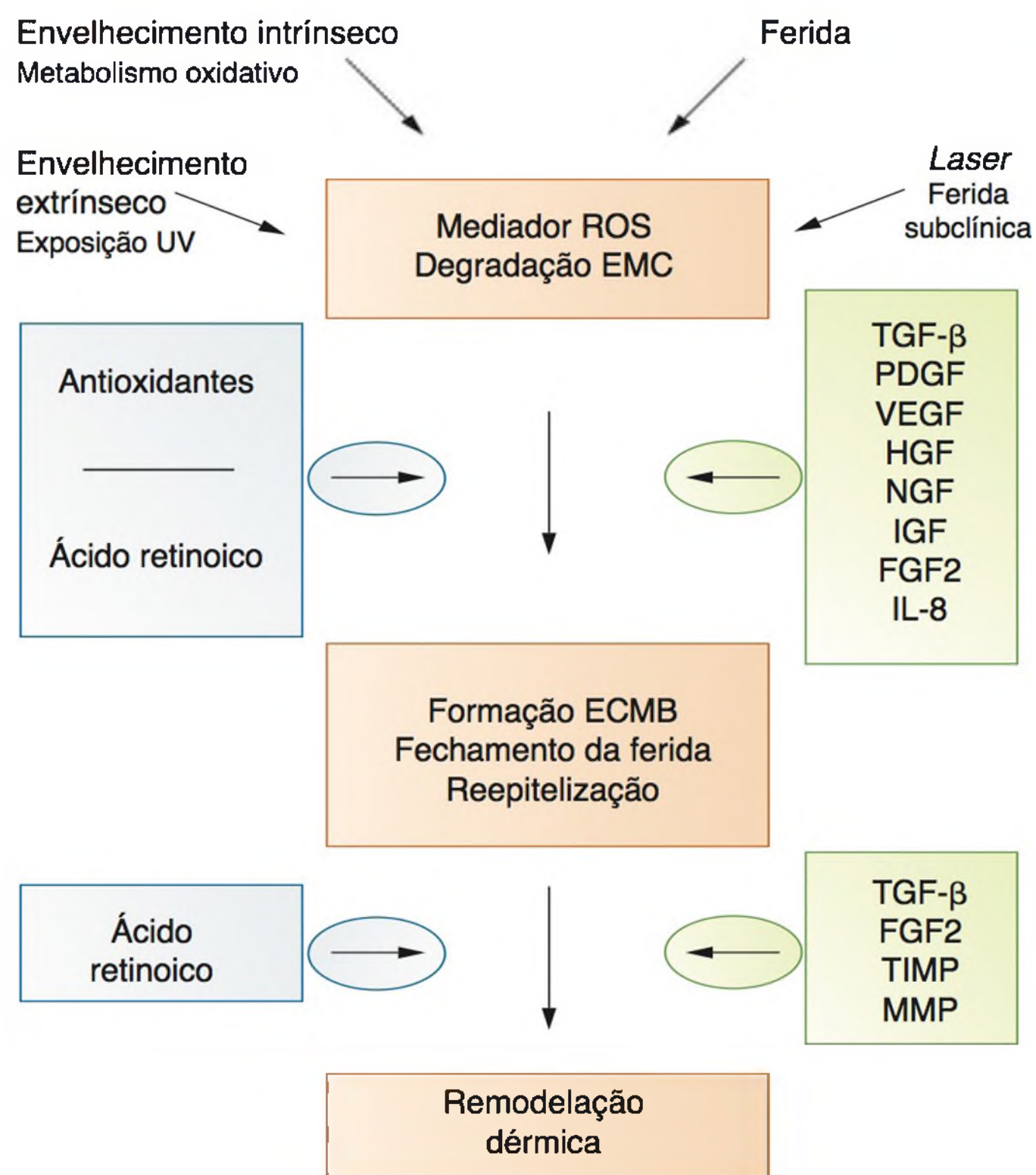


Figura 40.2 Cura e remodelação da pele danificada pelo efeito do envelhecimento intrínseco, envelhecimento extrínseco, ferida ou procedimentos a laser.

metabólicas levam à formação de novo colágeno e à reparação de matriz extracelular durante a fase de granulação. O estágio final da cicatrização, após a fase de granulação e reepitelização da ferida ou descamação da pele queimada de sol, é o início da remodelação dérmica. Durante esta fase, o colágeno do tipo III de pouca resistência e desorganizado e a elastina produzida anteriormente são substituídos por colágeno do tipo I forte e fibras de elastina estruturadas, para proporcionar força e resistência à derme. A fase de remodelação pode durar vários meses, e é a chave para a reversão dos efeitos visíveis do envelhecimento cutâneo.

► Tratamento da pele fotoenvelhecida

A abordagem mais agressiva no tratamento do fotoenvelhecimento é a eliminação da pele danificada, com a finalidade de promover crescimento de epiderme e derme papilar novas e saudáveis. Os *peelings* químicos e a dermoabrasão são efetivos para destruir a pele danificada, mas é difícil controlar de modo preciso a quantidade de tecido eliminada. Os efeitos colaterais desses procedimentos incluem eritema, cicatrizes, hiper ou hipopigmentação.

Resurfacing ablativo com laser de CO₂ tem sido amplamente utilizado para remover a pele fotodanificada por meio da evaporação das camadas mais externas. O laser pode ser precisamente controlado; assim, a quantidade de tecido a ser eliminado é previsível. No entanto, a remoção da epiderme resulta em uma ferida parcialmente aberta, que pode demorar semanas para cicatrizar e apresenta os mesmos riscos de eritema, cicatrizes inestéticas e despigmentação que os *peelings* químicos e a dermoabrasão. O *resurfacing* com laser não ablativo parece estimular a cicatrização dérmica e a neocola-

gênese sem remoção da epiderme. Estudos sobre tratamentos de fotoenvelhecimento cutâneo com *laser* não ablativo têm demonstrado melhora estatisticamente significativa na classificação clínica do dano cutâneo, provocando apenas eritema transitório e mínimos efeitos colaterais; as biopsias, por sua vez, têm determinado formação de novo colágeno dérmico após o tratamento.

A avaliação histológica das feridas provocadas pelo *laser* ablativo tradicional mostraram expressão de EGF, TGF- β , PDGF e fatores de crescimento de fibroblastos, assim como atividade de cicatrização de feridas idêntica às fases de cicatrização das feridas produzidas cirurgicamente. Do mesmo modo, a técnica de *laser* não ablativo provocou feridas térmicas subclínicas que iniciaram o processo de cicatrização e, possivelmente, a liberação dos fatores de crescimento.

► Papel dos fatores de crescimento na reversão do fotoenvelhecimento

Os fatores de crescimento (p. ex., TGF- β , EGF, PDGF etc.) aceleram a cicatrização de feridas agudas e crônicas. O fotoenvelhecimento cutâneo pode ser considerado similar a uma ferida crônica que não pode progredir para completa remodelação tecidual. É pouco provável que se produza a cura total da pele fotoenvelhecida, pois a superfície da área de lesão é demasiadamente larga para ser completamente reparada e os danos cumulativos continuam a ocorrer diariamente. É estimado que, com apenas 15 min de exposição solar, ocorram danos na elastina e no colágeno suficientes para que haja necessidade de remodelação.

O uso de fatores de crescimento e citocinas para rejuvenescimento e reversão do fotoenvelhecimento está emergindo como um novo tratamento antienvhecimento. A maior compreensão do papel dos fatores de crescimento e citocinas na cicatrização de feridas tem suscitado grande interesse, resultando na avaliação do seu papel de reparação e remodelação na infraestrutura da derme.

Quando alguns desses agentes são fornecidos para as células responsáveis pela produção de matriz extracelular e remodelação, pode-se atuar de maneira benéfica no rejuvenescimento. Vários produtos cosméticos que contêm um único fator de crescimento humano ou uma combinação de múltiplos fatores de crescimento humanos e citocinas estão sendo comercializados para o rejuvenescimento da pele. Os resultados clínicos estão disponíveis para alguns desses produtos e mostram que a aplicação tópica de fatores de crescimento proporciona efeitos benéficos na redução dos sinais de envelhecimento cutâneo.

Em um estudo-piloto, utilizou-se uma mistura de múltiplos fatores de crescimento derivados de um cultivo tissular de fibroblastos humanos, para avaliar os efeitos dos fatores de crescimento aplicados topicamente no tratamento da pele fotoenvelhecida. O objetivo ao se utilizarem múltiplos fatores de crescimento foi estimular a fase de remodelação da cicatrização de feridas, na qual muitos fatores de crescimento atuam sinergicamente. A seleção dos fatores de crescimento utilizados nesse estudo-piloto baseou-se em dados preliminares, que demonstraram a eficácia dessa combinação em estimular a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, bem como aumentar a secreção de colágeno. O estudo incluiu 14 pacientes com pele fotodanificada (Fitzpatrick classe II). Cada paciente aplicou a mistura dos fatores de crescimento 2 vezes/dia durante 60 dias. Os dados basais e os resultados após 60 dias foram avaliados a partir de biopsias feitas com *punch* de 3 mm e profilometria óptica. Um total de 11 dos 14 participantes (78,6%) apresentaram melhora clínica aos 60 dias de tratamento. A formação de colágeno novo na zona de Grenz aumentou 37%, e o espessamento epidérmico, 27%.

Um estudo mais elaborado, que englobou 250 pacientes com pele fotoenvelhecida, analisou a eficácia dessa combinação de fatores de crescimento em um tratamento de 3 meses, demonstrando melhora da hidratação da pele, rugosidades, despigmentação e rugas. Estudos do uso por maior tempo mostraram melhora dramática nos sinais visíveis do envelhecimento. A Figura 40.3 mostra um estudo com paciente que utilizou mistura tópica de fatores de crescimento, citocinas e proteínas solúveis 2 vezes/dia, durante 6 meses, com uma



Figura 40.3 Visível redução das rugas periorbitais após 3 meses, com seguimento por 6 meses, em uma paciente tratada com uma combinação de fatores de crescimento 2 vezes por dia, por 60 dias. (Cortesia: *Dermatologic Therapy* 2007.)

redução visível das rugas periorbitais em 3 meses com a continuação das melhorias em 6 meses.

Fibroblastos fetais têm sido utilizados para construção de enxertos de pele com colágeno de cavalo e, clinicamente, mostraram produzir fechamento completo de queimaduras em pacientes pediátricos. Os fibroblastos fetais expressam quantidade de TGF- β 1 transitória e menor em comparação com fibroblastos adultos, o que pode resultar em cura com cicatriz reduzida durante o primeiro trimestre da gravidez.

Em um estudo clínico, 18 pacientes com fotoenvelhecimento facial moderado a grave aplicaram creme com fatores de crescimento 2 vezes/dia, por 60 dias. Os pacientes foram avaliados clinicamente quanto ao fotodano de acordo com uma escala de 5 pontos e por meio de fotografias da face. Os resultados mostraram melhora na pontuação média nas rugas periorbitais e área perioral. Diminuição de 17% das rugas na região periorbital e de 13% na região perioral foi observada após 60 dias, em comparação com as condições pré-tratamento. Melhorias também foram observadas na textura da pele das regiões malares e no mento.

Estudos clínicos com TGF- β 3 demonstraram taxa de cicatrização aumentada nos tratamentos de úlceras de pressão. Em outro estudo clínico, 12 pacientes com rugas faciais aplicaram creme contendo TGF- β 1 encapsulado em lipossomos e ácido L-ascórbico na metade da face e um creme sem TGF- β 1 na outra metade, 2 vezes/dia, durante 3 meses. Os pacientes foram avaliados pela classificação clínica de fotodano em uma escala de 5 pontos e por meio de fotografias da face. Os resultados mostraram uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) na melhora da pontuação para o lado em que foi aplicado o creme contendo TGF- β 1, em comparação com a metade em que foi aplicado creme apenas com ácido L-ascórbico.

Um estudo realizado com 12 mulheres com idades entre 35 e 65 anos relatou as alterações clínicas, histológicas e ultraestruturais observadas após a aplicação de um creme contendo uma mistura de fatores de crescimento humanos e citocinas na pele da face, 2 vezes/dia, durante 6 meses. Biopsias com *punch* de 3 mm foram realizadas na área pré-auricular antes e após o período de tratamento. Outras avaliações incluíram registro fotográfico e análise clínica das rugas. Foi demonstrada melhora da aparência clínica das rugas periorbitais e periorais em 33% e 25%, respectivamente. A avaliação histológica indicou moderadas alterações na espessura da epiderme, bem como aumento da densidade de fibroblastos na derme superficial no final dos 6 meses de tratamento. Alterações ultraestruturais compatíveis com a formação de novo colágeno foram mostradas pela microscopia eletrônica. Este estudo, juntamente com os estudos anteriores, corrobora a hipótese de que a aplicação tópica de fatores de crescimento e citocinas é benéfica na redução dos sinais de envelhecimento da pele facial.

► Fatores de crescimento como adjuvantes de procedimentos

Resurfacing cutâneo com *laser* e aplicação tópica de fatores de crescimento demonstraram-se, isoladamente, efetivos na melhora clínica dos sinais de fotoenvelhecimento e no estímulo à formação de colágeno dérmico. Utilizando-se CO_2 ou *laser* não ablativo, algum grau de eritema ocorrerá e o processo de cicatrização levará mais ou menos tempo.

Em 1997, foi aprovado o uso de um substituto temporal cutâneo derivado de fibroblastos humanos para cobrir temporariamente as feridas de profundidade até a derme média ou indeterminada. Esse substituto cutâneo foi muito utilizado em pacientes com queimaduras de espessura parcial. Além de proporcionar uma barreira protetora, esse substituto temporário da pele contém fatores de crescimento secretados por cultivo tissular, que possibilitam aos fibroblastos proliferarem e secretarem colágeno dérmico, proteínas de matriz e fatores de crescimento. O estudo da utilização desta pele temporária derivada de fibroblastos após *resurfacing* com *laser* de CO_2 mostrou cicatrização mais rápida, menos dor e inflamação do que as medidas pós-operatórias tradicionais.

O *resurfacing* da pele rejuvenesce principalmente por produzir feridas controladas em áreas localizadas e reação inflamatória e cicatrização, resultando na estimulação de colágeno dérmico e remodelação estrutural da derme superficial mediada por citocinas. Estudos histológicos têm demonstrado aumento nos níveis de colágeno na zona *grenz* com rejuvenescimento a *laser*, semelhantes aos observados no tratamento com retinoides tópicos, vitamina C e fatores de crescimento. O grau de melhora clínica e histológica que se obtém com o *resurfacing* não ablativo é muito similar ao que se observa com a utilização tópica de fatores de crescimento, uma vez que ambos parecem envolver os mesmos mecanismos de ação. A utilização simultânea de ambos pode conseguir melhor resposta e constitui uma abordagem que muitos médicos têm utilizado.

O *resurfacing* a *laser* também altera as propriedades de barreira da pele e pode tornar possível maior penetração dos fatores de crescimento imediatamente após o procedimento. Assim sendo, a combinação de fatores de crescimento com *resurfacing* a *laser* deve não só melhorar a recuperação no pós-procedimento, mas também proporcionar um efeito sinérgico no rejuvenescimento cutâneo. Os fatores de crescimento podem também ser úteis no período pré-procedimento, melhorando a condição da pele e possibilitando uma resposta mais robusta ao rejuvenescimento a *laser*.

► Mecanismo de ação proposto para o tratamento tópico com fatores de crescimento

Muitos estudos têm mostrado que moléculas hidrofílicas maiores do que 500 daltons de peso molecular penetram pouco no estrato córneo. Os fatores de crescimento e citocinas são grandes moléculas hidrofílicas, maiores do que 15.000 daltons, e é improvável que penetrem através da epiderme em quantidades mensuráveis para produzir efeitos farmacológicos. Entretanto, os resultados dos estudos clínicos descritos neste capítulo mostram claramente que a aplicação tópica dessas macromoléculas pode apresentar benefícios clínicos significativos.

O principal mecanismo pelo qual os fatores de crescimento e citocinas potencialmente podem exercer seus efeitos sobre a matriz dérmica é pela penetração através dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas ou da pele comprometida, seguido de uma interação com as células da epiderme, como os queratinócitos, para produzir sinalização de cito-

cinas que afetam as células mais profundas da derme, tais como os fibroblastos. A pele pode conter diversas pequenas imperfeições decorrentes de xerose, escoriações e utilização de produtos que contêm substâncias químicas, o que torna possível que pequena quantidade de matérias com grande peso molecular penetre na porção viável da epiderme. A pele envelhecida é mais fina, sendo mais suscetível a agressões, além de demorar mais tempo para recuperar a perda da função de barreira. Os promotores de penetração lipofílica ou peptídios modificadores de barreira podem aumentar a penetração de proteínas através da pele intacta. Estudos recentes têm demonstrado que as vacinas podem exercer resposta imunológica quando aplicadas topicamente; isso, provavelmente, é decorrente da penetração de uma quantidade muito pequena de proteínas através da pele intacta. Nível semelhante de penetração também pode ser suficiente para que fatores de crescimento aplicados topicamente produzam efeitos sobre células epidérmicas.

Vias de comunicação dermoepidérmica durante a cicatrização de feridas podem desempenhar um papel crítico na mediação dos efeitos dos fatores de crescimento e citocinas aplicados topicamente. Há fortes evidências que sugerem a existência de um laço parácrino duplo, em que queratinócitos estimulam os fibroblastos para sintetizarem fatores de crescimento, que, por sua vez, estimulam a proliferação de queratinócitos, resultando na ampliação do efeito inicial dos fatores de crescimento aplicados topicamente. Queratinócitos expressam receptores de superfície para vários fatores de crescimento e citocinas, incluindo o KGF (FGF7), TGF- β , IL-1, TNF- α , EGF, IFN- γ e GM-CSF, alguns dos quais são encontrados nos produtos cosmecêuticos analisados. A penetração de pequenas quantidades dessas moléculas nas porções viáveis da epiderme, após aplicação tópica, pode induzir queratinócitos a produzirem fatores de crescimento, incluindo PDGF, IL-1, TGF- α e TGF- β , que têm mostrado exercer um efeito parácrino sobre a proliferação e a ativação de fibroblastos dérmicos, levando a regeneração e remodelação da matriz extracelular dérmica.

► Riscos associados aos fatores de crescimento

Não há riscos comprovados associados à aplicação tópica de fatores de crescimento, a não ser o potencial de reações alérgicas em pacientes com hipersensibilidade a essas substâncias. As proteínas são muito grandes para serem absorvidas, e há controvérsia sobre sua capacidade de penetrar na epiderme. No entanto, preocupações teóricas têm sido levantadas sobre a possibilidade de fatores de crescimento estimularem o desenvolvimento de melanomas. Essa teoria é fundamentada nos achados de receptores de alguns fatores de crescimento, como o VEGF, em vários tipos de melanoma. Além disso, determinados fatores de crescimento se expressam em células tumorais, enquanto outros parecem alterar o ambiente ao redor das células tumorais para promover o crescimento do tumor. Por exemplo, o VEGF, que é um fator-chave na neoangiogênese tumoral, é expresso por alguns tipos de tumores cutâneos; não se sabe, contudo, se o aumento da expressão do VEGF contribui para o crescimento do tumor.

Em um estudo, VEGF exógeno adicionado a células de melanoma mostrou aumento da proliferação celular; porém,

em outro, o aumento da expressão de VEGF não resultou em proliferação das células de melanoma. Ao contrário, a expressão de VEGF em carcinomas espinocelulares da cabeça e do pescoço tem mostrado significativo efeito inibitório na proliferação celular e na migração das células tumorais. Não se sabe, porém, se o VEGF contribui para a proliferação celular ou se é produzido em resposta ao crescimento do tumor. Os estudos com fatores de crescimento e sua associação a tumores disponíveis até o momento focam na sua expressão pelo tumor. É pouco provável que o VEGF aplicado por via tópica possa afetar a proliferação tumoral. Do mesmo modo, a respeito do TGF- β , algumas vezes é descrito que diminua, e, outras, que promova a progressão do câncer. Geralmente, esse fator de crescimento tem efeitos inibitórios sobre o crescimento tumoral, porém a atividade do TGF- β nos tecidos tumorais é complexa e não completamente elucidada. Assim como com o VEGF, os estudos têm focado no TGF- β expresso por tumores e outros tipos de células. É pouco provável que a aplicação tópica iniba ou promova o crescimento do câncer.

Outra preocupação em relação aos fatores de crescimento é se teriam capacidade de induzir a formação de cicatrizes hipertróficas. Foi postulado que o TGF- β pode aumentar o potencial de formação de cicatrizes durante a cura de feridas, uma vez que sua função é ativar fibroblastos, os quais sintetizam colágeno, e, ainda, porque níveis elevados de TGF- β são observados nos sítios de lesão dérmica. Porém, esses achados não podem ser extrapolados para apontar um papel causal do TGF- β no desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas. Tem sido sugerido que uma resposta anômala dos fibroblastos proliferantes nas cicatrizes ao TGF- β contribuiria para o desenvolvimento de queloides e cicatrizes hipertróficas; no entanto, a análise de pacientes com predisposição genética para desenvolvimento de cicatrizes queloidianas não demonstrou relação entre os níveis plasmáticos de TGF- β e a formação de queloides. São observados níveis elevados de TGF- β nas feridas dérmicas, mas não se sabe se esse fator de crescimento contribui para cicatrização ou se é produzido como resposta à formação da cicatriz. Em relação à aplicação tópica de fatores de crescimento, não há evidências clínicas de que possam induzir cicatrização anômala, e observações esporádicas não puderam demonstrar nenhuma atividade dos fatores de crescimento que produzisse uma resposta anômala na cicatrização de feridas. De fato, o que se conhece atualmente sobre os fatores de crescimento na cicatrização de feridas revela um equilíbrio entre os fatores estimuladores e inibidores que se modulam de modo preciso para atingir homeostase.

► Tendências futuras

Vários estudos clínicos mostram os efeitos benéficos dos fatores de crescimento aplicados topicamente, na reversão dos sinais e sintomas do envelhecimento cutâneo. A etapa seguinte na pesquisa clínica é a realização de estudos duplo-cegos, placebo-controlados, para verificar os resultados desses estudos preliminares. Outro passo importante na formulação e no controle de qualidade é a implementação de testes de qualidade, quantidade e atividade dos fatores de crescimento no produto final. Os fatores de crescimento e citocinas, assim como a maioria das proteínas, são inerentemente instáveis quando não estão no seu ambiente fisiológico. Formulações que contêm surfactantes, óleos e outros excipientes podem desnaturar e inativar

proteína. Recentes avanços na pesquisas de análise de proteínas possibilitarão extrair, identificar e quantificar quantidades cada vez menores de proteínas a partir de formulações complexas. Os fatores de crescimento e citocinas também podem funcionar sinergicamente com os antioxidantes e ácido retinoico. Antioxidantes, tais como o ácido ascórbico, podem minimizar a produção de espécies reativas de oxigênio, e o ácido retinoico e agentes relacionados podem induzir o TGF- β para potencialmente compensar os efeitos da ativação de AP-1. Regimes antienvhecimento devem incluir antioxidantes e derivados do ácido retinoico, juntamente com produtos que contenham fatores de crescimento.

► Conclusão

O estudo do papel dos fatores de crescimento na cicatrização de feridas possibilitou que fossem demonstrados resultados cosméticos e clínicos positivos para o tratamento da pele fotoenvelhecida.

Apesar de a utilização tópica de fatores de crescimento ser uma abordagem emergente, os estudos iniciais sugerem que a produção de colágeno dérmico e a melhora clínica da pele fotoenvelhecida são substanciais. Os fatores de crescimento desempenham um papel importante para reverter os efeitos do envelhecimento da pele em razão da ação cronológica e dos fatores ambientais. O aumento do colágeno dérmico induzido pelos fatores de crescimento pode ser mensurado por meio de biopsia. Apesar de a função dos fatores de crescimento no processo natural de cicatrização de feridas ser complexa e não totalmente esclarecida, parece que depende da interação sinérgica de muitos fatores de crescimento.

A aplicação tópica de fatores de crescimento humanos em múltiplos estudos clínicos tem demonstrado reduzir os sinais e sintomas do envelhecimento da pele, incluindo redução estatisticamente significativa de linhas finas e rugas, além de aumento da síntese de colágeno dérmico. Embora não esteja claro como as proteínas de grande peso molecular (como os fatores de crescimento) realmente penetram no local de ação, os resultados de múltiplos estudos clínicos demonstraram os efeitos benéficos do uso tópico dessas substâncias para reduzir os sinais e sintomas do envelhecimento cutâneo.

O emprego de múltiplos fatores de crescimento em formulações tópicas parece proporcionar um tratamento promissor de primeira linha para a pele com fotoenvelhecimento leve a moderado. A combinação com tratamento a *laser* nos casos mais graves não foi estudada, mas poderia fornecer um benefício adicional. Mais estudos randomizados e duplo-cegos são necessários para confirmar os efeitos clínicos preliminares de produtos que contêm fatores de crescimento, e um maior controle na qualidade e estabilidade do cosmeceutico deve ser estabelecido. Os efeitos sinérgicos dos fatores de crescimento com outros procedimentos não invasivos e outros produtos cosmeceuticos também devem ser avaliados.

► Bibliografia

- Babu M, Wells A. Dermal-epidermal communication in wound healing. *Wounds*. 2001; 13:183-9.
- Brauchle M, Angemeyer K, Hubner G *et al*. Large induction of keratinocyte growth factor expression by serum growth factors and pro-inflammatory cytokines in cultured fibroblasts. *Oncogene*. 1994; 9:3199-204.
- Broughton G II, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117:12S-34S.
- Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: Current biology. *World J Surg*. 2003;27:54-61.
- Chung JH, Seo JY, Choi HR *et al*. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001; 117:1218-24.
- Cui CY, Lu WL, Xiao L *et al*. Sublingual delivery of insulin: effects of enhancers on the mucosal lipid fluidity and protein conformation, transport, and *in vivo* hypoglycemic activity. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28:2279-88.
- Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol*. 2007; 257:143-79.
- Ehrlich M, Rao J, Pabby A *et al*. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and 1-ascorbic acid. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 618-25.
- El-Domyati M, Attia S, Saleh F *et al*. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol*. 2002;11:398-405.
- Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007; 127:514-25.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC *et al*. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1997; 337:1419-28.
- Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: A pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2003; 4:25-34.
- Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. In: Draelos DD, Dover JS, Alam M. *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 133-8.
- Florin L, Maas-Szabowski N, Werner S *et al*. Increased keratinocyte proliferation by JUN-dependent expression of PTN and SDF-1 in fibroblasts. *J Cell Sci*. 2005; 118:1981-9.
- Giacomini PU. Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals. *Cl Dermatol*. 2008; 26:364-6.
- Gilchrist BA. Biochemical and molecular changes in photodamaged skin. In: Gilchrist BA, ed. *Photodamage*. Cambridge: Blackwell Science, 1995, p. 168-84.
- Gold MH, Goldman MP, Biron J. Human growth factor and cytokine skin cream for facial skin rejuvenation as assessed by 3D *in vivo* optical skin imaging. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:1018-23.
- Gold MH, Goldman MP, Biron J. Efficacy of novel skincream containing mixture of human growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6:197-201.
- Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Dermatol Clin*. 1986;4:425-32.
- Hilling C. Human growth factors as natural healers: Current literature and application. *Cosmet Toiletries*. 2010; 125:73-6.
- Hirschberg J, Coleman J, Marchant B *et al*. TFG-beta3 in the treatment of pressure ulcers: a preliminary report. *Adv Skin Wound Care*. 2001; 14:91-5.
- Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hirt-Burri N *et al*. Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet*. 2005; 366:840-2.
- Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and ultrastructural changes after use of human growth factor and cytokine skin cream for the treatment of skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10:104-9.
- Iyer S, Visse R, Nagase H *et al*. Crystal structure of an active form of human MMP-1. *J Mol Biol*. 2006; 362:78-88.
- Jeon YK, Jang YH, Yoo DR *et al*. Mesenchymal stem cells' interaction with skin: Wound-healing effect on fibroblast cells and skin tissue. *Wound Repair Regen*. 2010; 18:655-61.
- Kim JH, Jung M, Kim HS *et al*. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol*. 2011; 20:383-387.
- Kim WS, Park BS, Sung JH *et al*. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2007; 48:15-24.
- Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res*. 2009; 674:137-47.
- Marchese C, Felici A, Visco V *et al*. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2001; 116:629-8.
- Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2007; 20:350-9.
- Mera SL, Lovell CR, Jones RR *et al*. Elastic fibres in normal and sun-damaged skin: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*. 1987; 117:21-7.
- Mueller RV, Hunt TK, Tokunaga A *et al*. The effect of insulin-like growth factor I on wound healing variables and macrophages in rats. *Arch Surg*. 1994; 129:262-5.
- Omi T, Kawana S, Sato T *et al*. Ultrastructural changes elicited by a non-ablative wrinkle reduction *laser*. *Lasers Surg Med*. 2003; 32:46-9.

- Ozawa K, Sato K, Oh I *et al.* Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs). *J Autoimmun.* 2008; 30:121-7.
- Quan T, He T, Kang S *et al.* Connective tissue growth factor: Expression in human skin *in vivo* and inhibition by ultraviolet irradiation. *J Int Dermatol.* 2002; 118:402-8.
- Quan T, He T, Kang S *et al.* Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor-beta type II receptor/smad signaling. *Am J Pathol.* 2004; 165:741-51.
- Ramtani S. Mechanical modelling of cell/ECM and cell/cell interactions during the contraction of a fibroblast-populated collagen microsphere: theory and model simulation. *J Biomech.* 2004; 37:1709-18.
- Rokhsar CK, Lee S, Fitzpatrick RE. Review of photorejuvenation: devices, cosmetics or both? *Dermatol Surg.* 2005; 31:1166-78.
- Roy S, Khanna S, Nallu K *et al.* Dermal wound healing is subject to redox control. *Mol Ther.* 2006; 13:211-20.
- Schafer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res.* 2008; 58:165-71.
- Sherratt JA, Dallon JC. Theoretical models of wound healing: past successes and future challenges. *C R Biol.* 2002; 325:557-64.
- Skountzou I, Quan FS, Jacob J *et al.* Transcutaneous immunization with inactivated *influenza* virus induces protective immune responses. *Vaccine.* 2006; 24: 6110-9.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 1996; 273: 59-63.
- Tokuya O, Seiji K, Shigeru S *et al.* Histological evidence for skin rejuvenation using a combination of pneumatic energy, broadband light and growth factor therapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2010; 12:222-6.
- Ueda M, Nishino Y. Cell-based cytokine therapy for skin rejuvenation. *J Craniofac Surg.* 2010; 21:1861-6.
- Varani J, Dame MK, Rittie L *et al.* Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol.* 2006; 168:1861-8.
- Varani J, Spearman D, Perone P *et al.* Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen *in vitro*. *Am J Pathol.* 2001; 158:931-42.
- Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83:835-70.
- Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interaction in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:998-1008.
- Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2005; 13:452-61.

Filtros Solares

Austin Liu

Henry W. Lim

- Introdução, 414
- Filtros solares, 414
- Antioxidantes, 416
- Análogo do hormônio estimulante de melanócitos- α , 416
- Controvérsias, 416
- Vestuário, 417
- Vidro, 418
- Conclusão, 419
- Bibliografia, 419

► Introdução

Os filtros solares são essenciais na prática da fotoproteção, que inclui também a busca de sombra durante as horas em que há radiação ultravioleta (RUV) máxima – entre 10 h e 16 h – e o uso de vestimentas protetoras (chapéus de aba larga e óculos de sol). É fato bem documentado que a constante exposição à luz solar está associada à formação de queratose actínica e a cânceres de pele não melanoma, enquanto a exposição intermitente intensa à luz solar é significativa no desenvolvimento de melanomas. Está comprovado que a aplicação regular de filtros solares evita a queratose actínica e o carcinoma espinocelular (CEC). Em contrapartida, há controvérsia em relação à sua efetividade na prevenção de carcinomas basocelulares (CBC) e melanomas.

Os efeitos dos RUV são bem conhecidos. Sabe-se que a radiação UVB provoca lesão direta no DNA, primariamente por meio de produção de dímeros ciclobutano-pirimidínicos. A superexposição à radiação UVB resulta em queimaduras solares, imunossupressão e carcinogênese. A exposição à radiação UVA inicia a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em lesão indireta do DNA. Clinicamente, os efeitos da exposição excessiva à radiação UVA incluem bronzeamento, fotoenvelhecimento acelerado, fotoimunossupressão e fotocarcinogênese. A irradiância da radiação UVA da luz solar na superfície do planeta é 20 vezes maior que a da radiação UVB. Visto que a variação espectral da radiação UVA (320 a 400 nm) é maior que a da UVB (290 a 320 nm), a UVA penetra mais profundamente na pele e ocorre durante o dia todo. Assim, para uma fotoproteção eficaz, é essencial que se usem produtos contra a radiação UVA e UVB.

► Filtros solares

Os filtros solares são classificados segundo um sistema de fator de proteção solar (FPS), que mensura a proteção oferecida por um determinado filtro solar contra o aparecimento de eritema cutâneo, que é provocado basicamente pela radiação UVB. Essa análise padronizada exige a aplicação de 2 mg/cm² de filtro solar na área de teste. O aparecimento de eritema impossibilita a avaliação adequada dos efeitos protetores contra a radiação UVA.

Nos EUA, os filtros solares são regulamentados pela agência Food and Drug Administration (FDA). Atualmente, a FDA estabelece que a verificação do FPS e a determinação da resistência à água são os únicos testes de capacidade de proteção dos filtros solares exigidos naquele país. Em muitos países do mundo, o FPS é suplementado por uma classificação de proteção contra a radiação UVA, que pode ser avaliada por vários métodos *in vitro* ou *in vivo*. O método *in vitro* mais utilizado é o comprimento de onda crítico, que é definido como o comprimento de onda no qual ocorrem 90% da absorbância da radiação UV do filtro solar, enquanto a capacidade do filtro solar de proteger a pele da resposta de escurecimento pigmentar persistente (EPP) é o método *in vivo* mais utilizado. A monografia sobre filtros solares da FDA está sendo revista atualmente, embora a revisão ainda não tivesse sido liberada por ocasião da elaboração deste texto.

A versão atual da monografia sobre filtros solares da FDA foi liberada em 1999, na qual 16 filtros solares foram aprovados para venda livre (Tabela 41.1).

Esses filtros solares são classificados como orgânicos ou inorgânicos, antes denominados “químicos” ou “físicos”, respectivamente. O processo de aprovação é mais curto, em geral 1 a 2 anos, na Europa, na Ásia, na América do Sul e na África do Sul, porque os filtros solares são considerados cosméticos em vez de medicamentos de venda livre. Por conseguinte, numerosos filtros UV são aprovados para uso em muitos países que não os EUA (Tabela 41.2).

Óxido de zinco e dióxido de titânio são filtros solares inorgânicos, que refletem, dispersam ou absorvem radiação UV. Embora não sejam filtros muito eficientes, oferecem como vantagem o fato de protegerem contra radiação UVA e UVB e serem fotoestáveis. Atualmente, são utilizados em formulações micronizadas, que minimizam a reflexão da luz visível e tornam o produto final cosmeticamente aceitável. Essas formulações micronizadas também apresentam propriedades modificadas, inclusive uma tendência a cobertura contra comprimentos de onda mais curtos de RUV. Uma discussão mais detalhada dos filtros solares inorgânicos micronizados é apresentada mais adiante neste capítulo.

Os filtros solares orgânicos absorvem a RUV e são classificados como filtros UVB e UVA. Quatorze filtros solares orgânicos foram incluídos na monografia sobre filtros solares da FDA de 1999 (Tabela 41.1). O ácido para-aminobenzoico (PABA) é um dos filtros UV mais antigos e absorve de maneira bastante efetiva a radiação UVB; entretanto, não costuma ser utilizado hoje em dia por causa de algumas limitações: o PABA, especificamente, é um dos alergênicos mais comuns em filtros solares; mancha as roupas quando em contato físico. O

Tabela 41.1

Filtros solares e concentrações máximas aprovadas na monografia sobre filtros solares da Food and Drug Administration (1999).*

Filtros solares	Concentração máxima aprovada (%)
<i>Orgânicos</i>	
<i>UVA</i>	
Oxibenzona	6%
Sulisobenzona	10%
Dioxibenzona	3%
Avobenzona	3%
Meradimato	5%
<i>UVB</i>	
PABA	15%
Padimato O	8%
Octinoxato	7,5%
Cinoxato	3%
Octisalato	5%
Homosalato	15%
Trolamina salicilato	12%
Octocrileno	10%
Ensulizol	4%
<i>Inorgânicos</i>	
Óxido de zinco	25%
Dióxido de titânio	25%

*Além disso, o ecamsule (Mexoryl SX®) foi aprovado pela New Drug Application (NDA).

Tabela 41.2 Filtros solares e concentrações máximas aprovadas em muitos países que não os EUA (não aprovados pela FDA).

Filtros solares (INCI ou outro nome)	Concentração máxima aprovada (%)
Ácido sulfônico cânfora benzilideno	2%
Bisetil-hexiloxifenol metoxifenil triazina (Tinosorb S®)	6%
Cânfora benzalcônio metossulfato	10%
Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	10%
Dietil-hexil butamido triazona	10%
Fenil dissódico dibenzimidazol tetrassulfonato	10%
Drometrizol trisiloxano (Meroxyl XL®)	15%
Etil-hexil triazona	5%
Isoamil p-metoxicinamato	10%
4-metilbenzilideno cânfora	4%
Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (Tinosorb M®)	10%
PEG-25 PABA	10%
Poliacrilamido metilbenzilideno cânfora	6%
Polisilicone-15	10%

INCI = International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.

padimato O (octildimetil PABA) é o derivado do PABA mais empregado atualmente. É considerado tão seguro e efetivo quanto um filtro UVB.

Os salicilatos também absorvem radiação UVB, embora sejam necessárias concentrações maiores desses filtros solares por não serem geralmente tão eficientes quanto os outros filtros UVB. Octisalato e homosalato são salicilatos usados frequentemente para fotoestabilizar a avobenzona, um filtro UVA de comprimento longo, que é fotoestável e aumenta a fotoestabilidade do produto final. O octocrileno, outro filtro UVB, também costuma ser empregado como fotoestabilizador da avobenzona. Há outros filtros UVB atualmente disponíveis em muitos países que não os EUA, e, entre eles, estão benxilodeno malonato polissiloxano, dietil-hexil butamido triazona e vários derivados da cânfora. Todos absorvem de modo efetivo a radiação UVB, com exceção do benxilodeno malonato polissiloxano, que costuma ser combinado com outros filtros solares para aumentar a absorção UVB e oferecer proteção de amplo espectro.

Os filtros solares contra a radiação UVA arrolados na monografia de 1999 da FDA incluem oxibenzona, sulisobenzona, dioxibenzona, avobenzona e meradimato (Tabela 41.1). A oxibenzona apresenta o espectro de absorção mais amplo dos filtros solares orgânicos. É mais efetiva na faixa UVB (290 a 320 nm) e UVA2 (320 a 340 nm). A avobenzona apresenta um pico de absorção no espectro UVA1 (340 a 400 nm), sendo atualmente o melhor filtro UVA1 de comprimento de onda longo disponível nos EUA. É extremamente fotolável, com redução significativa da eficácia à exposição moderada à luz solar. Como já foi mencionado, em razão da fotoinstabilidade da avobenzona, é importante o acréscimo de compostos estabilizadores nos produtos que contêm avobenzona para aumentar a fotoestabilidade do produto final.

Outros agentes de espectro amplo disponíveis atualmente na Europa e em outros países incluem drometrizol trisiloxano, bis-etil-hexiloxifenol metoxifenil triazina (bemotrizinol) e metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (bisotrizol). Esses compostos são fotoestáveis e conferem proteção contra

radiação UVA e radiação UVB. O bisotrizol pertence a uma nova classe de filtros UV orgânicos que não apenas absorvem, mas também dispersam e refletem a RUV.

A radiação eletromagnética no espectro de luz visível (400 a 760 nm) também apresenta numerosos efeitos cutâneos, inclusive lesão térmica e por radicais livres, bem como eritema e aumento da pigmentação. Um estudo recente mostrou que a luz visível pura consegue induzir uma resposta pigmentar prolongada em indivíduos de pele escura, mas não nas pessoas de pele clara. Isso explicaria o agravamento do melasma que costuma ocorrer em pessoas de pele mais escura, mesmo com a aplicação apropriada de filtros solares, visto que os filtros solares não oferecem proteção suficiente para o espectro de luz visível. Na prática clínica, a luz visível costuma ser usada em algumas modalidades terapêuticas como luz pulsada intensa (LIP), alguns *lasers* e na terapia fotodinâmica para ativação da protoporfirina IX. Por outro lado, a luz visível é um importante agente precipitador de condições dermatológicas, como, por exemplo, porfirias, dermatite actínica crônica e urticária solar. Hoje, embora os filtros solares inorgânicos opacos realmente absorvam a luz visível, as formulações micronizadas que aumentam a aceitabilidade cosmética também diminuem o nível de proteção contra a luz visível.

■ Filtros solares e vitamina D

Níveis séricos adequados de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], na faixa de 75 a 100 nmol/ℓ, estão comprovadamente associados a muitos efeitos benéficos para a saúde. Em termos específicos, os efeitos positivos são observados em relação à saúde dentária, à força muscular e óssea, aos efeitos hemodinâmicos, ao manejo do diabetes melito e ao risco de várias condições autoimunes e processos malignos. Deve ser mencionado que um relatório de novembro de 2010 do Institute of Medicine (IOM) sobre a vitamina D concluiu que os dados sobre a saúde óssea são sólidos o suficiente para serem utilizados como base para fazer recomendações sobre o aporte e os níveis de vitamina D. Os dados extraesqueléticos são inconsistentes, inconclusivos e insuficientes para esse tipo de recomendação. O aporte de vitamina D recomendado pelo IOM para indivíduos com 1 a 70 anos de idade é de 600 UI/dia. O IOM também preconizou que níveis séricos de 20 ng/mL (50 nmol/ℓ) atendem às demandas de 97,5% da população.

As fontes de vitamina D incluem a dieta e os suplementos, bem como a exposição da pele ao espectro UVB de luz solar. Determinados fatores aumentam o risco de deficiência de 25(OH)D, inclusive fotoproteção estrita e pele mais pigmentada. Embora a luz solar seja uma fonte importante de 25(OH)D, até mesmo pessoas que vivem em regiões com exposição significativa à luz solar podem apresentar deficiência de 25(OH)D.

Uma revisão de todas as evidências publicadas concluiu que, por meio dos filtros solares, é possível suprimir os níveis séricos de vitamina D em condições estritamente controladas; contudo, a aplicação regular de filtros solares não costuma resultar em deficiência de vitamina D. É um fato bem documentado que, embora a avaliação do FPS dos filtros solares exija a aplicação de 2 mg/cm², as pessoas habitualmente aplicam 0,5 a 1,0 mg/cm²; portanto, o FPS real é significativamente menor que os valores declarados do FPS.

Tendo em vista os notórios efeitos da RUV em neoplasias malignas cutâneas e no fotoenvelhecimento, a fotoproteção estrita deve ser preconizada por todos os médicos, juntamente

com recomendações sobre a importância da ingestão adequada de vitamina D ou de suplementos dessa vitamina.

► Antioxidantes

Os efeitos deletérios da exposição à radiação ultravioleta (RUV) são parcialmente consequentes à criação de estresse oxidativo pelas ROS. Os agentes antioxidantes sabidamente neutralizam o estresse oxidativo. Há um interesse cada vez maior na utilização dos agentes antioxidantes para fins de fotoproteção. Ao contrário dos filtros solares, os antioxidantes não absorvem, não refletem nem dispersam a RUV; portanto, eles apresentam FPS baixo. Todavia, oferecem determinadas vantagens. Especificamente, os agentes antioxidantes de aplicação tópica podem permanecer na pele durante dias. Além disso, como as ROS têm uma participação importante nos efeitos deletérios da radiação UVA, os agentes antioxidantes poderiam oferecer uma excelente proteção contra os efeitos biológicos da radiação UVA. Várias aplicações já foram avaliadas, inclusive o uso isolado de antioxidantes tópicos, a aplicação tópica de antioxidantes combinada com filtros solares e o uso de agentes antioxidantes orais.

Um estudo com modelo murino avaliou a eficácia de um filtro solar (2-etil-hexil metoxicinamato) combinado com inibidores do óxido nítrico (NO) e ROS na prevenção de queimaduras solares, fotocarcinogênese e imunossupressão. Constatou-se que o filtro solar combinado com a inibição do NO e das ROS promoveu aumento do nível de fotoproteção do filtro solar. Da mesma maneira, estudos em seres humanos confirmaram esses resultados. Um estudo realizado com indivíduos tratados com uma combinação tópica de vitaminas C e E e ácido ferúlico também constatou proteção significativa contra RUV em níveis clínico, histológico e molecular.

Outro estudo em seres humanos comparou uma associação de filtros para radiação UVB e UVA e um antioxidante (extrato da folha de *Cassia alata*) com o uso apenas do antioxidante. A avaliação imuno-histoquímica da formação de dímeros de timidina e expressão de p53 possibilitou constatar que a associação era mais fotoprotetora. Um pequeno estudo preliminar em seres humanos comparou o uso isolado de um filtro solar comercial (contendo benzofenona, avobenzona e octinoxato) com o mesmo filtro solar combinado com antioxidantes (caféina, vitamina E, vitamina C, extrato de *Echinacea pallida*, extrato de vários corais da ordem Gorgonacea e óleo essencial de camomila). O produto combinado (contendo antioxidantes) mostrou-se significativamente mais efetivo na redução dos níveis de metaloproteinase-1 da matriz extracelular, uma enzima envolvida na lesão do colágeno e no fotoenvelhecimento induzidos pela radiação UV.

Entretanto, atualmente existem dados conflitantes sobre a contribuição dos antioxidantes em produtos que combinam filtros solares e antioxidantes. Estudo recente foi realizado para determinar o nível de proteção contra os radicais livres conferido pelos filtros UV em comparação com antioxidantes em 12 filtros solares comercializados nos EUA. Foi determinado que os produtos atuais não conferem proteção contra os radicais livres; a maior parte dessa proteção é conferida por filtros UV. Os agentes antioxidantes nos filtros solares testados parecem exercer ação antioxidante mínima a nula.

Os antioxidantes orais também receberam atenção em decorrência de suas possíveis propriedades protetoras. Em

um estudo recente utilizando ratos foram avaliados os efeitos fotoprotetores do galato de epigallocatequina (EGCG), um antioxidante oral encontrado no chá verde. Os indivíduos que ingeriram EGCG apresentaram um aumento significativo da dose eritematogênica mínima (DEM) e redução da lesão cutânea induzida pela radiação UV, de acordo com avaliação visual e da perda transepidérmica de água.

Outros agentes, inclusive produtos herbais como *Polypodium leucotomos* e polifenóis, também apresentam propriedades fotoprotetoras. *Polypodium leucotomos* é um extrato de samambaia que apresenta um FPS de 3 a 8 e pode ser administrado por via oral ou tópica. Constatou-se que é fotoprotetor, embora primariamente isso se deva às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Os polifenóis vegetais apresentam a capacidade de contrabalancear o estresse oxidativo, a inflamação e a lesão de DNA induzidos pela radiação UV por meio de mecanismos de reparo ou remoção de moléculas lesionadas de DNA. Esse processo de reparo é mediado pela estimulação de interleucina-12 (IL-12). Os efeitos anti-inflamatórios resultam da inibição da expressão UVB-induzida de metabólitos de ciclo-oxigenase-2 e prostaglandinas. Os polifenóis também exercem efeito de filtro solar porque conseguem absorver a RUV.

► Análogo do hormônio estimulante de melanócitos- α

Um novo modo de fotoproteção consiste no emprego da afamelanotide, um análogo do hormônio estimulante de melanócitos- α (α -MSH). Essa formulação, administrada na forma de implante subcutâneo, consegue induzir a formação de melanina epidérmica graças à elevação dos níveis de tirosinase. Afamelanotide se liga ao receptor de melanocortina-1 existente nas células dérmicas. Os efeitos colaterais associados são discretos e incluem cefaleia e náuseas. Estudos recentes constataram que afamelanotide consegue aumentar significativamente a densidade da melanina e a tolerância à luz artificial em pacientes com protoporfíria eritropoética. Outros estudos controlados são necessários para investigar essa nova classe de substâncias por causa de sua provável contribuição significativa para a fotoproteção.

► Controvérsias

■ Efeitos estrogênicos

Hoje em dia, existe muita controvérsia a respeito da possibilidade e da relevância clínica dos efeitos estrogênicos de vários ingredientes de filtros solares. Um estudo realizado por Schlumpf *et al.* (2001) avaliou os possíveis efeitos estrogênicos de diferentes ingredientes de filtros solares utilizando modelos animais *in vitro* e *in vivo*. Em suma, alguns filtros solares apresentavam pouco ou nenhum efeito, enquanto outros (p. ex., oxibenzona) acompanhavam-se de aumento da proliferação celular e aumento do peso uterino. A relevância desses estudos foi questionada porque o estudo animal *in vivo* envolveu a administração intradérmica e sistêmica (ração pulverizada) de filtros solares em doses muito maiores do que os seres humanos seriam expostos.

Em um estudo realizado com seres humanos à procura de efeitos endocrinológicos após a aplicação de três ingredientes de filtros solares [benzofenona-3, octilmetoxicinamato e 3-(4-metilbenzilideno) cânfora], em todo o corpo, durante 5 dias, embora se tenham detectado os três ingredientes de filtros solares nas amostras de plasma e urina, não foram observados efeitos significativos sobre os níveis endógenos de hormônios reprodutivos em homens nem em mulheres.

Os filtros solares utilizados nos estudos mencionados anteriormente são comercializados há vários anos. Nenhum efeito estrogênico adverso foi relatado atualmente pelas mulheres que fazem uso deles. Todavia, tendo em vista a controvérsia relacionada com o assunto, são necessários mais estudos em seres humanos, especialmente em crianças, por causa de sua capacidade diferente de absorção, metabolismo e excreção.

■ Nanopartículas

A nanotecnologia foi empregada na elaboração de filtros solares para melhorar a aceitabilidade cosmética desses produtos tópicos. O uso de filtros solares inorgânicos não micronizados, óxido de zinco e dióxido de titânio, resulta em um aspecto esbranquiçado, que não é aceito pela maioria dos usuários. Esse esbranquiçamento é consequente da dispersão e do reflexo da luz visível incidente por causa dos elevados índices de refração e do tamanho grande das partículas dos filtros inorgânicos. A nanotecnologia possibilita a criação de partículas micronizadas na faixa de 1 a 100 nm. Essas partículas não dispersam a luz visível no mesmo grau e, assim, proporcionam um desfecho cosmético melhor.

As partículas microfinas apresentam propriedades singulares, inclusive a tendência a se agregar e se tornar mais fotorreativas. Em análise *in vitro*, as nanopartículas dos filtros solares inorgânicos conseguem induzir a formação de radicais livres. Por esse motivo, surgiu uma preocupação em se avaliar a segurança desses produtos. Deve ser mencionado que essas partículas, quando são utilizadas em filtros solares, são revestidas com sílica ou dimeticona, com o propósito de evitar a agregação e reduzir a fotorreatividade.

Numerosos estudos utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* (em seres humanos) constataram que filtros solares microfinos são seguros e não penetram além do estrato córneo quando este tecido é viável e íntegro. Não obstante, não são conhecidas a penetração e a segurança das partículas microfinas depois da aplicação na pele cuja função de barreira está comprometida.

■ Retinil palmitato

Já foi questionado se o retinil palmitato (RP) é um agente fotocarcinogênico. O RP é o éster do retinol (vitamina A), sendo encontrado em muitos filtros solares e produtos cosméticos. Alguns estudos *in vitro* documentaram a produção de ROS e a fotomutagenicidade quando o RP é combinado com exposição à radiação UVA. Todavia, não existem atualmente estudos conclusivos que demonstrem que o RP combinado com RUV é carcinogênico. Além disso, nenhum estudo constatou de maneira conclusiva que outros retinoides tópicos ou orais sejam fotocarcinogênicos. Na verdade, os retinoides orais são utilizados frequentemente como agentes quimiopreventivos, e seu uso clínico só é limitado pelos efeitos colaterais associados ao uso prolongado e a teratogenicidade comprovada.

Do ponto de vista clínico, os retinoides tópicos são utilizados há mais de 40 anos, e nenhum potencial carcinogê-

nico foi observado. A administração sistêmica (oral) de RP foi avaliada e realmente aumentou os níveis circulantes de isômeros endógenos do ácido retinoico. Essa evidência é tão importante quanto o uso sistêmico de RP como tratamento quimiopreventivo. Em suma, com base nos dados disponíveis atualmente, não há evidências de que o retinil palmitato seja fotocarcinogênico.

► Vestuário

A fotoproteção efetiva pode ser obtida por vários métodos, inclusive o uso de roupas personalizadas. As roupas podem oferecer resultados melhores do que a aplicação tópica de filtros solares, visto que estão associadas à proteção mais consistente e menos influenciada pelo comportamento do usuário. A conscientização do público sobre a importância das vestimentas na fotoproteção aumentou nos últimos anos. Em um estudo que durou 10 anos, foi examinado o comportamento de fotoproteção de pessoas durante atividades ao ar livre, e foi observado um aumento das práticas de fotoproteção, com um número maior de pessoas utilizando roupas protetoras e cobrindo maiores áreas corporais.

Há um grande interesse em vestuário protetor, e isso resultou no aumento da manufatura desses produtos. O Australian Standardization Institute elaborou o primeiro parâmetro têxtil protetor contra a exposição à luz solar. O Comité Européen de Normalisation (CEN) também elaborou parâmetros para a avaliação e a rotulagem das vestimentas fotoprotetoras. O nível de proteção contra a radiação UV oferecido por um determinado tecido é graduado por seu fator de proteção contra a radiação UV.

A determinação do fator de proteção contra a radiação UV é feita *in vitro* utilizando-se um espectrofotômetro que avalia a transmissão da radiação UVA e UVB através dos tecidos testados. O cálculo utiliza dois fatores de ponderação, a irradiância espectral e a efetividade eritematosa de cada comprimento de onda UV. Como o FPS para os filtros solares, a avaliação do fator de proteção contra a radiação UV também é comparada à proteção contra a radiação UVB. Vale a pena mencionar que o valor do fator de proteção contra a radiação UV de diferentes tecidos foi avaliado e foi constatado que é um fator preditivo insatisfatório da proteção no espectro de luz visível.

Muitos elementos, inclusive as propriedades intrínsecas do tecido e o processo de confecção, influenciam o fator de proteção contra a radiação UV final. Especificamente, o tipo de tecido e seu *design* influenciam a absorção e a dispersão da RUV. As vestimentas com malha mais fechada reduzem a penetração da RUV, aumentando o fator de proteção contra a radiação UV. Além disso, a cor dos corantes utilizados nas roupas também deve ser considerada, visto que cores mais escuras absorvem mais RUV. A inclusão de outros aditivos químicos também influencia a quantidade de RUV absorvida. Um estudo recente examinou o fator de proteção contra a radiação UV do algodão colorido com pigmentos naturais criados a partir de plantas e insetos. Os pesquisadores constataram que os tecidos coloridos com pigmentos naturais, bem como aqueles com pigmentos mais escuros e mais concentrados, ofereciam maior proteção contra a radiação UV. Eles também constataram que determinadas características dos tecidos, inclusive maior espessura e peso, aumentam o fator de proteção contra a radiação UV. Da mesma maneira, fibras

sintéticas tratadas com corantes sintéticos também oferecem proteção efetiva contra a exposição à radiação UV.

A proteção contra radiação UV conferida por um determinado tecido é influenciada por numerosos fatores físicos, inclusive (mas não limitado por) lavagem, embebição e distensão. A lavagem das vestimentas resulta em aumento significativo do fator de proteção contra a radiação UV em decorrência do efeito de encolhimento. Em contrapartida, o estiramento de uma determinada peça de vestuário diminui o fator de proteção contra a radiação UV por causa do aumento da transmissão da radiação UV. Do mesmo modo, o embebição das vestimentas costuma reduzir o fator de proteção contra a radiação UV, e, provavelmente, isso é consequente ao estiramento microscópico induzido pela água. Um estudo recente avaliou diferentes roupas de verão de criança e os efeitos da lavagem e do estiramento sobre o fator de proteção contra a radiação UV. Embora o estiramento do tecido reduza de maneira consistente o fator de proteção contra a radiação UV, a lavagem diminui esse fator em alguns tipos de roupa, mas não de outros tipos, como a roupa de banho examinada. Assim, parece difícil prever com precisão qual material apresentará o fator de proteção contra a radiação UV mais elevado se não forem realizados testes adequados. Apesar das variações mínimas no nível de proteção resultantes do uso regular, o vestuário ainda é essencial na prática da fotoproteção.

► Vidro

A elaboração e o uso disseminado de vidro em nossa sociedade também representam um recurso importante para proteção contra a luz solar. O vidro utilizado nas janelas de prédios e nos veículos automotivos apresenta capacidade de filtração da radiação UV. Embora todos os tipos de vidro filtrem a radiação UVB, muitos tipos mais novos também filtram radiação UVA (até 380 nm). Várias propriedades inerentes das janelas influenciam sua capacidade de filtração da radiação UV, inclusive o

tipo, o revestimento e a coloração do vidro. O vidro reflexivo (metalizado) sabidamente reduz a transmissão de calor e de radiação UV. Em comparação com o vidro comum, o colorido proporciona mais proteção contra a RUV e o calor. A coloração de um determinado vidro influencia a transmissão da luz UV e da luz visível (Figura 41.1). Especificamente, o vidro de cor verde, bronze e cinza oferece melhor proteção contra esses comprimentos de onda. Os tipos mais recentes de vidro com bloqueio contra radiação UV evitam quase toda a transmissão UV sem afetar a penetrância da luz visível, graças à incorporação de um revestimento de superfície ao vidro. Outros fatores, como espessura do vidro, não parecem exercer quaisquer efeitos significativos sobre a penetração da radiação UV.

Os diferentes tipos de vidro empregados na manufatura de veículos automotivos são importantes na determinação da quantidade e do tipo de RUV aos quais os condutores e os passageiros são expostos. Os para-brisas dos veículos automotivos são laminados para evitar o estilhaçamento em caso de acidente. O processo de laminação confere mais proteção contra a radiação ultravioleta, e esta proteção se estende à faixa UVA sem afetar a transmissão da luz visível. Em contrapartida, as janelas laterais não laminadas da maioria dos carros só conferem proteção contra a radiação UVB. Um estudo confirmou muitos desses achados ao mensurar a transmissão UVA e UVB através de diferentes tipos de vidro a distâncias diferentes da fonte de luz. Os resultados mostram que todos os tipos de vidro protegem contra a radiação UVB, enquanto o vidro de coloração verde e o vidro laminado também bloqueiam completamente a radiação UVA até 380 nm. Em outro estudo, um espectrorradiômetro foi utilizado para determinar a irradiância UV total no interior dos veículos com janelas abertas e fechadas. Como era esperado, os veículos com janelas fechadas apresentavam radiação UV interior bem menor. Os autores recomendaram fotoproteção adequada por outros meios quando a pessoa dirige com as janelas abertas.

Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo que avaliou a exposição à radiação UV em diferentes modelos alemães de carros. Mais uma vez, aumentos significativos na

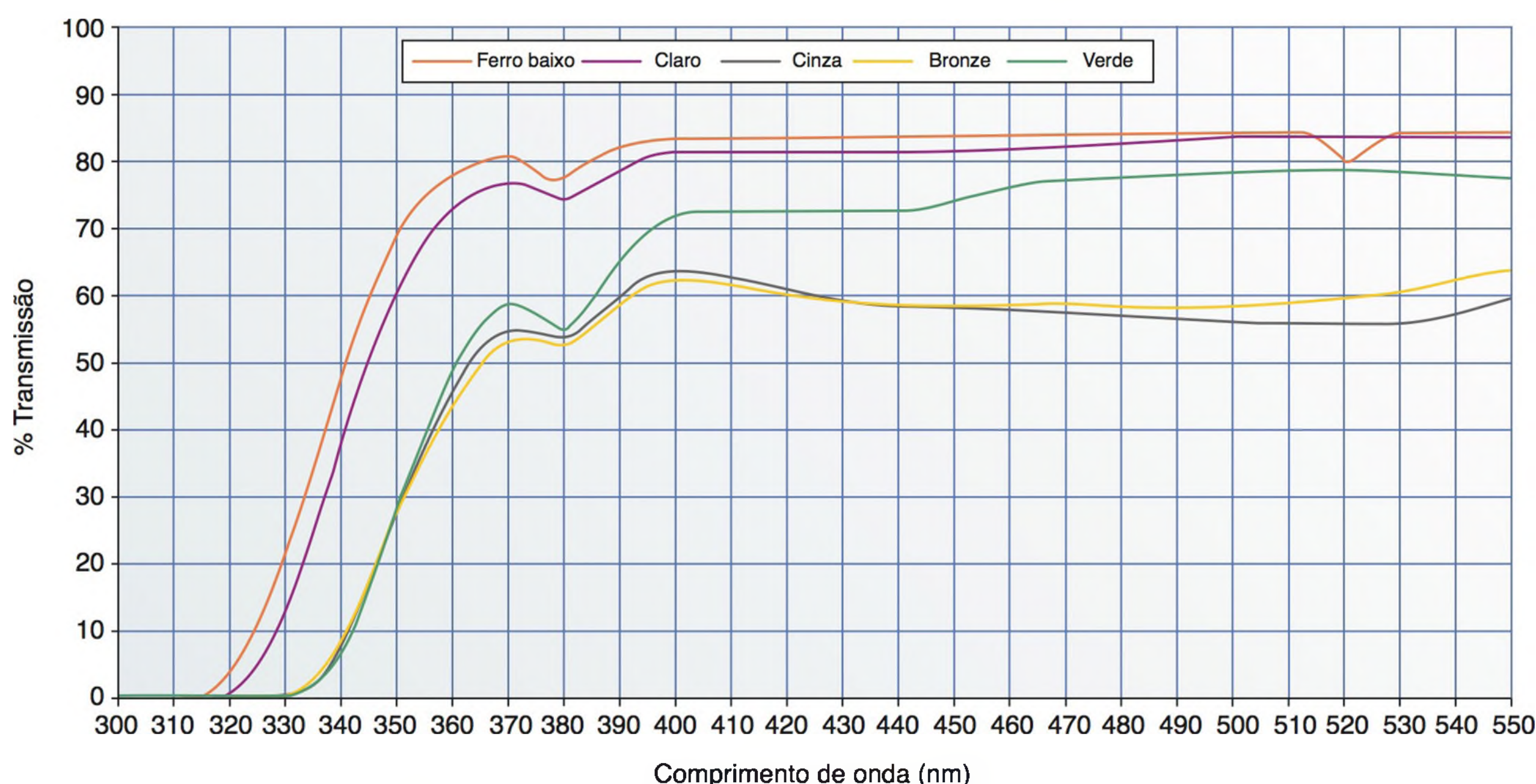


Figura 41.1 Transmitância da luz visível de comprimento de onda curto e UV (300 a 550 nm) do vidro comum de cores diferentes. (Dados fornecidos por Guardian Industries Corp, Auburn Hills, Mich.)

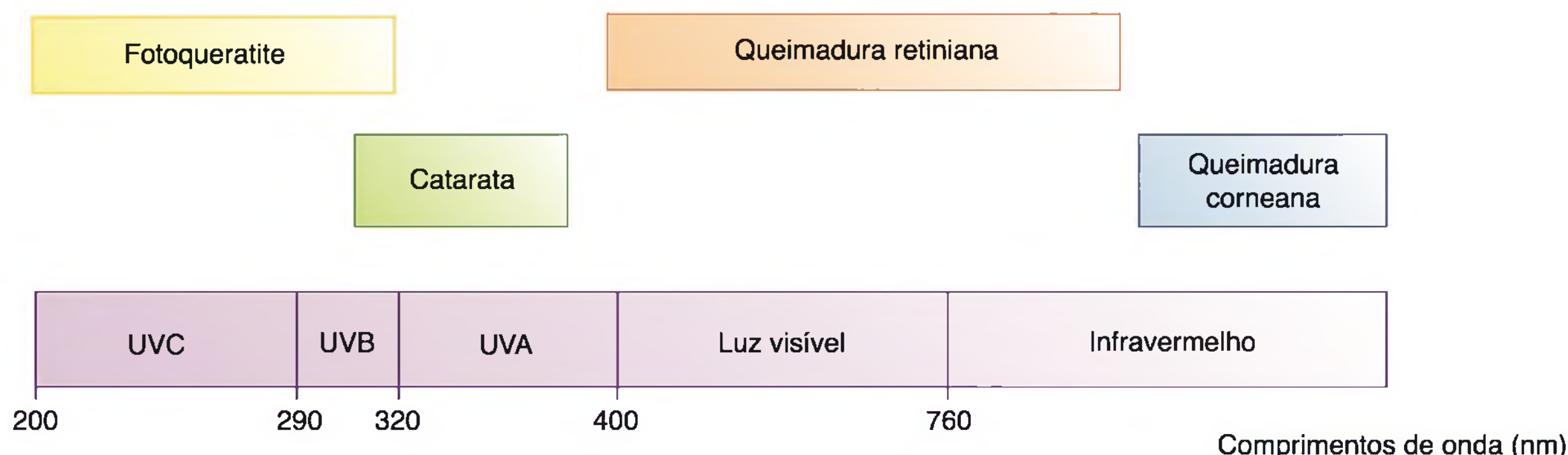


Figura 41.2 Efeitos oculares adversos da exposição a diferentes comprimentos de onda do espectro eletromagnético.

exposição à radiação UV foram documentados por espectrofotometria quando as janelas dos carros eram abertas. Uma exposição ainda maior foi constatada em carros conversíveis. Esses dados enfatizam a importância do comportamento de proteção contra a exposição solar durante atividades regulares, como dirigir automóveis.

Um estudo retrospectivo recente nos EUA constatou uma prevalência aumentada de todos os tipos de câncer de pele no lado esquerdo do corpo dos homens, ou seja, o lado exposto a intensa luz solar quando estão dirigindo. Esse achado não foi observado em mulheres. Além disso, a incidência de melanoma maligno *in situ* foi significativamente maior no lado esquerdo do corpo do que no direito.

Por fim, outro uso importante e regular do vidro consiste nos óculos de sol. Os óculos de sol são divididos com base na função, inclusive propósito geral, propósito especial e até propósitos cosméticos. Numerosas condições oculares estão diretamente relacionadas com a exposição à radiação UV, inclusive retinite, queratite, catarata e degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) (Figura 41.2). A ocorrência de catarata está comprovadamente associada à exposição à radiação UVB. Acredita-se também que a radiação UVA provoque foto-oxidação do cristalino.

O padrão para óculos de sol na Austrália foi a primeira diretriz específica sobre o assunto. O American National Standards Institute (ANSI) é responsável pelo padrão de óculos de sol nos EUA, embora não seja obrigatório obedecer a ele. Portanto, os óculos de sol oferecem níveis significativamente diferentes de proteção, dependendo do tamanho, do formato e da existência de material que absorva a radiação UV nas lentes. Os consumidores precisam prestar muita atenção às características de cada produto, visto que não é possível prever o nível de proteção com base no nome comercial ou no preço.

► Conclusão

A conscientização cada vez maior da necessidade de fotoproteção se deve principalmente às campanhas educativas dos últimos anos. Atualmente, os filtros solares tópicos constituem o método de proteção mais conhecido e mais utilizado. À medida que o nosso conhecimento dos mecanismos de lesão ocular e cutânea induzida pela radiação ultravioleta aumenta, outras intervenções se tornam disponíveis. Os agentes antioxidantes tópicos e sistêmicos estão recebendo mais atenção e, provavelmente, complementarão o uso dos filtros solares

(efeitos sinérgicos). Outros agentes fotoprotetores, inclusive itens de vestuário com especificações especiais e óculos de sol, oferecem efeitos benéficos semelhantes e são menos influenciados pelo comportamento dos usuários. Esses produtos oferecem muitas opções diferentes de fotoproteção para nossos pacientes.

► Bibliografia

- Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec; 63(6):1006-10.
- Dixon HG, Lagerlund M, Spittal MJ *et al*. Use of sun-protective clothing at outdoor leisure settings from 1992 to 2002: serial cross-sectional observation survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Feb; 17(2):428-34.
- Duarte I, Rotter A, Malvestiti A, Silva M. The role of glass as a barrier against the transmission of ultraviolet radiation: an experimental study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009 Aug; 25(4):181-4.
- Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K. The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Feb; 20(2):125-30.
- Harms J, Lautenschlager S, Minder CE *et al*. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15; 360(3):306-7.
- Harms JH, Lautenschlager S, Minder CE *et al*. Mitigating photosensitivity of erythropoietic protoporphyria patients by an agonistic analog of alpha-melanocyte stimulating hormone. *Photochem Photobiol*. 2009 Nov-Dec; 85(6):1434-9.
- Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA *et al*. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug; 59(2):316-23.
- Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM *et al*. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol*. 2004 Jul; 123(1):57-61.
- Jeon HY, Kim JK, Kim WG *et al*. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009; 22(3):137-41.
- Khazova M, O'Hagan JB, Grainger KJ. Assessment of sun protection for children's summer 2005 clothing collection. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007; 123(3):288-94.
- Kimlin MG, Parisi AV, Carter BD *et al*. Comparison of the solar spectral ultraviolet irradiance in motor vehicles with windows in an open and closed position. *Int J Biometeorol*. 2002 Aug; 46(3):150-6.
- Ko JM, Lareau L, Hahn S *et al*. Vitamin D and cancer. [Submitted for publication], 2011.
- Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jun; 52(6):937-58.
- Lim HW, Naylor M, Hönigsmann H *et al*. American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. Washington, DC, Feb 4, 2000. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Mar; 44(3):505-8.
- Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH *et al*. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol*. 2008 Mar-Apr; 84(2):450-62.

- Mahmoud BH, Ruvo E, Hexsel CL *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol.* 2010 Aug; 130(8):2092-7.
- Maier H, Schauburger G, Brunnhofer K, Hönigsmann H. Change of ultraviolet absorbance of sunscreens by exposure to solar-simulated radiation. *J Invest Dermatol.* 2001 Aug; 117(2):256-62.
- Matsui MS, Hsia A, Miller JD *et al.* Non-sunscreen photoprotection: antioxidants add value to a sunscreen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2009 Aug; 14(1):56-9.
- Moehrle M, Soballa M, Korn M. UV exposure in cars. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003 Aug; 19(4):175-81.
- Morison WL. Photoprotection by clothing. *Dermatol Ther.* 2003; 16(1):16-22.
- Murray JC, Burch JA, Streilein RD *et al.* A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Sep; 59(3):418-25.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar; 302(2):71-83.
- Oresajo C, Yatskayer M, Galdi A *et al.* Complementary effects of antioxidants and sunscreens in reducing UV-induced skin damage as demonstrated by skin biomarker expression. *J Cosmet Laser Ther.* 2010 Jun; 12(3):157-62.
- Pinnell SR, Yang H, Omar M *et al.* Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg.* 2001 Feb; 27(2):137-42.
- Russo PA, Halliday GM. Inhibition of nitric oxide and reactive oxygen species production improves the ability of a sunscreen to protect from sunburn, immunosuppression and photocarcinogenesis. *Br J Dermatol.* 2006 Aug; 155(2):408-15.
- Sarkar AK. An evaluation of UV protection imparted by cotton fabrics dyed with natural colorants. *BMC Dermatol.* 2004 Oct 27; 4(1):15.
- Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect.* 2001 Mar; 109(3):239-44. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2001 Nov; 109(11):A517.
- Sedjo RL, Ranger-Moore J, Foote J *et al.* Circulating endogenous retinoic acid concentrations among participants enrolled in a randomized placebo-controlled clinical trial of retinyl palmitate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Nov; 13(11 Pt 1):1687-92.
- Tuchinda C, Srivannaboon S, Lim HW. Photoprotection by window glass, automobile glass, and sunglasses. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May; 54(5):845-54. Review. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jul; 55(1):74.
- Van den Keybus C, Laperre J, Roelandts R. Protection from visible light by commonly used textiles is not predicted by ultraviolet protection. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jan; 54(1):86-93.
- Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther.* 2010 Jan; 23(1):31-47.
- Wang SQ, Dusza SW, Lim HW. Safety of retinyl palmitate in sunscreens: a critical analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov; 63(5):903-6.
- Wang, SQ, Osterwalder U, Jung K. Ex vivo evaluation of radical sun protection factor in popular sunscreens with antioxidants. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep; 65(3):525-30.

42

Volumizadores e Preenchedores Tópicos

Carla Albuquerque
Elisete Crocco

- Introdução, 422
- Alterações na pele envelhecida, 422
- Cosmecêuticos com efeitos volumizador e preenchedor, 423
- Conclusão, 426
- Bibliografia, 426

► Introdução

Neste capítulo são discutidas as substâncias capazes de realizar um efeito preenchedor nas rítides e criar efeito volumizador na pele. São substâncias que, além de se assentarem sobre a superfície da pele, interagem, penetram e modificam a pele tratada.

É inegável a importância dos cosmecêuticos na dermatologia, seja por sua popularidade entre os pacientes, seja por sua ação complementar no tratamento de dermatoses inestéticas ou doenças cutâneas. A indústria de cosméticos tem dedicado grande parte de seus investimentos ao desenvolvimento desses produtos, que apresentam grande aceitação entre a população e crescem em quantidade e indicações. A possibilidade da melhora de rítides diante do uso de cremes em caráter domiciliar, com baixo custo, sem dor, atrai um grande público a cada dia.

As interações entre os cosmecêuticos e a pele são muito complexas, dependendo de compostos específicos, características da pele tratada e do ambiente onde o tratamento ocorre. Essa realidade faz parte da rotina do dermatologista, sendo o responsável pelo domínio das propriedades biológicas da pele e as propriedades físico-químicas desses cosmecêuticos e suas formulações, identificando e questionando sobre o real valor de cada substância, assim como seus possíveis eventos adversos.

► Alterações na pele envelhecida

Em contraste com a pele jovem, a pele madura apresenta mudanças clínicas e histológicas bem estabelecidas. Em particular, afinamento da derme, perda do colágeno dérmico e diminuição da produção lipídica são intensificados pelos efeitos da exposição solar cumulativa, além do dano oxidativo

causado por poluição, estresse e tabagismo. Essas mudanças se manifestam como rugas, perda da elasticidade, ressecamento e mudanças de textura que caracterizam a pele madura.

■ Histologia cutânea do envelhecimento

Os fibroblastos são as células responsáveis pela formação do tecido conjuntivo da derme, que é composto por fibras colágenas, elásticas e a substância fundamental.

O colágeno é uma glicoproteína formada pelos aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina, formando três cadeias polipeptídicas enroladas entre si, configurando uma estrutura de tripla hélice. O colágeno do tipo I corresponde a 80% do colágeno total da pele jovem e o colágeno do tipo III, a 15%; à coloração de hematoxilina-eosina, esta derme está eosinofílica (Figura 42.1). À medida que envelhecemos, o colágeno total diminui 1% por ano, principalmente o colágeno do tipo I. A pele envelhecida apresenta fibras elásticas fragmentadas, colágeno diminuído e alteração na proporção de colágeno do tipo I e III; à coloração de hematoxilina-eosina, percebe-se um aspecto basofílico da derme (Figura 42.2).

Na porção profunda de uma rítide, o colágeno do tipo IV está diminuído. Glicosaminoglicanos, especialmente o ácido hialurônico, também estão reduzidos. O dano ao colágeno é atribuído a algumas enzimas degradadoras de colágeno, conhecidas como metaloproteinases (MP). A ativação de metaloproteinases pode resultar na produção de collagenase, gelatinase e estromelisina, bem como degradação da elastina.

Os glicosaminoglicanos (GAG) são um tipo de proteoglicano, componente da matriz extracelular. São moléculas de polissacarídeos que se ligam à água, formando um polímero hidratado preenchedor do espaço entre as fibras de colágeno e a elastina; auxiliam na sustentação do tecido cutâneo. São moléculas capazes de fixar água até 1.000 vezes o seu volume. Ácido hialurônico, sulfato de condroitina e sulfato de dermatana são membros da família dos GAG.

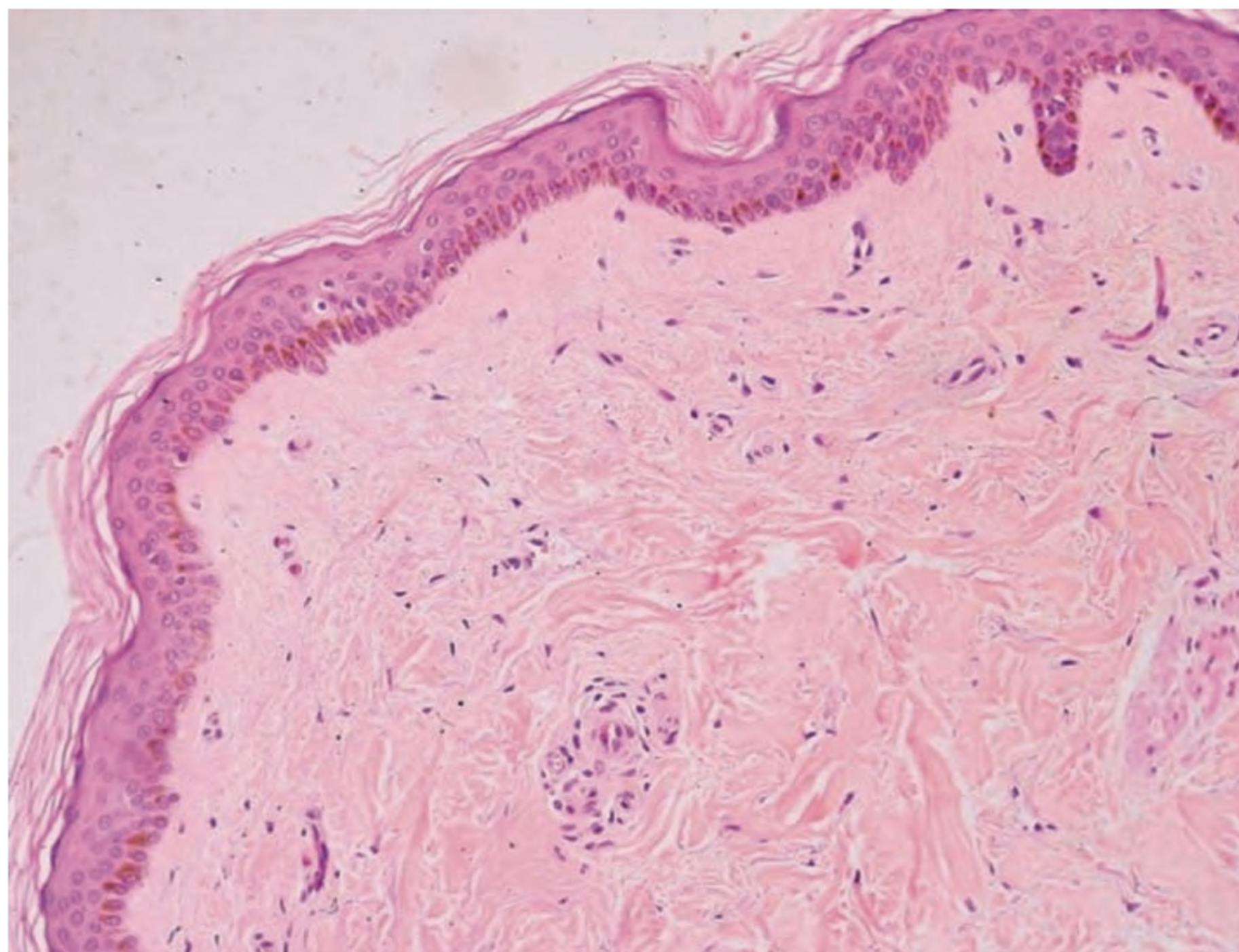


Figura 42.1 Pele normal, coloração de hematoxilina-eosina (20x). (Cortesia: Dra. Rute Lellis, São Paulo/SP, Brasil.)

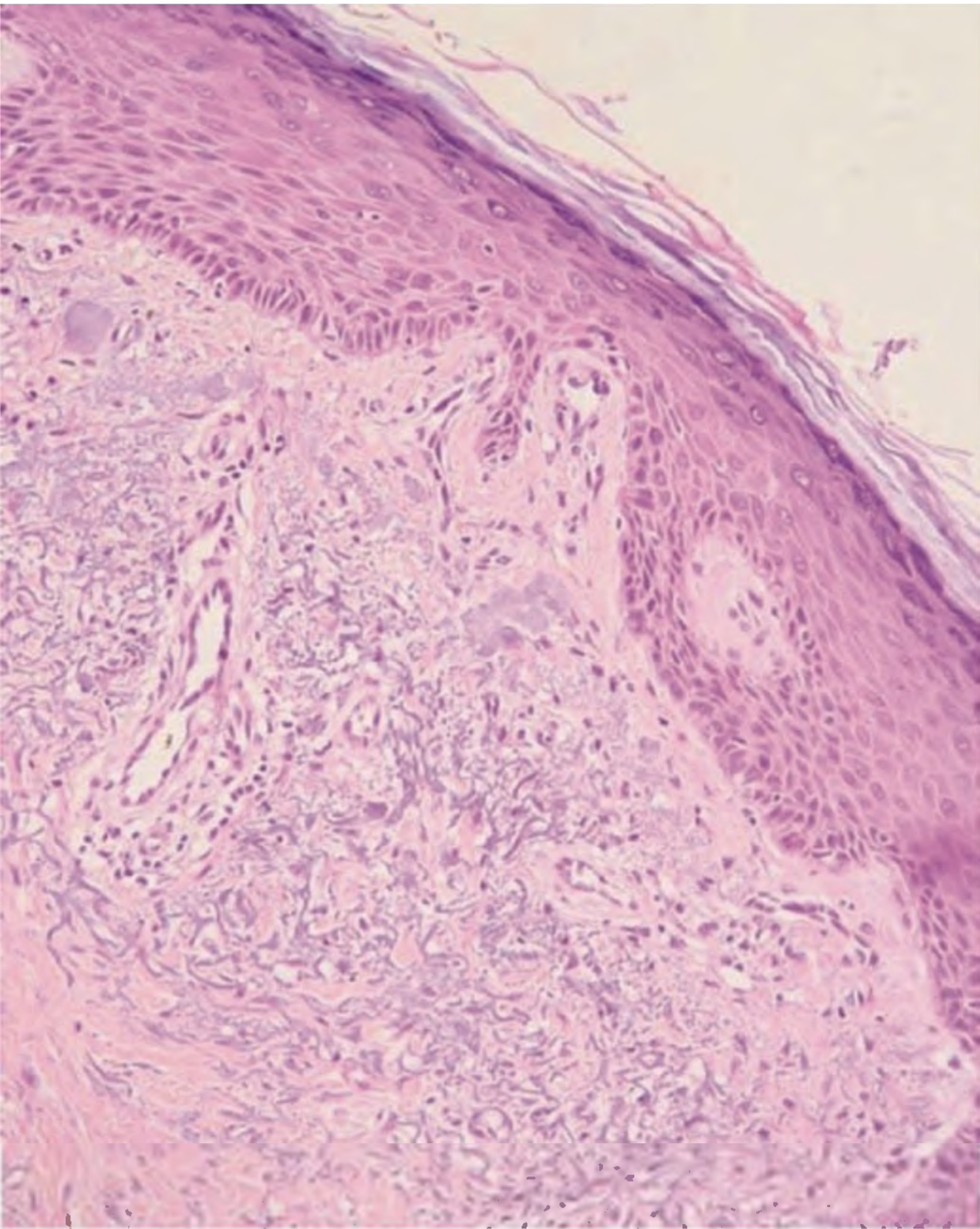


Figura 42.2 Pele fotoenvelhecida, coloração de hematoxilina-eosina (20x). (Cortesia: Dra. Rute Lellis, São Paulo/SP, Brasil.)

O ácido hialurônico está diminuído na pele envelhecida, enquanto o sulfato de condroitina está aumentado. Na pele jovem, o ácido hialurônico é encontrado na periferia das fibras colágenas, da elastina e em suas interfaces. Essas conexões com ácido hialurônico não ocorrem na pele envelhecida.

Diminuição na quantidade de ácido hialurônico, levando à sua falta de associação com colágeno e elastina e retenção diminuída de água, pode desempenhar um papel nas alterações observadas na pele envelhecida, tais como turgor diminuído, enrugamento e elasticidade alterada.

Com o passar dos anos, a pele da face produz menos lipídios, e a composição deles modifica-se com o tempo. Os emolientes tópicos precisam hidratar a pele ressecada, restabelecer

a barreira cutânea e replicar a taxa de triglicerídios, ácidos graxos livres, esfingolipídios e ceramidas.

► **Cosmecêuticos com efeitos volumizador e preenchedor**

A seguir, serão discutidos os princípios ativos cosmecêuticos mais utilizados com efeitos volumizador e tensor cutâneos, resumidamente expostos na Tabela 42.1.

■ **Antraquinona**

Foi demonstrado que o extrato da fruta *Morinda citrifolia* estimula a biossíntese do colágeno do tipo I e glicosaminoglicanos em culturas primárias de fibroblastos humanos normais. O ingrediente ativo isolado dessa fruta foi o 1,4 di-hidroxi-2-metoxi-7-metil-antraquinona. Verificou-se que a antraquinona aumenta significativamente a produção do peptídeo terminal-C do procolágeno do tipo I e glicosaminoglicanos, bem como reduz a expressão da collagenase metaloproteínase-1 dose-dependente em fibroblastos humanos. Além disso, uma nanoemulsão contendo antraquinona aumentou o procolágeno do tipo I em pele de camundongo.

■ **Extrato da camada interna da castanha**

A parte interna da casca da castanha (*Castanea crenata* S. et Z. *Fagaceae*) tem sido usada como ativo antirrugas e firmador de pele na região leste da Ásia há muito tempo, além de seu poder antioxidante. Um extrato com etanol a 70% obtido dessa casca pode aumentar a expressão de moléculas de adesão, como a fibronectina e a vitronectina, dos fibroblastos, possivelmente levando ao efeito firmador cutâneo.

■ **Fatores de crescimento**

Muitos estudos mostraram que moléculas hidrofílicas maiores que 500 daltons de peso molecular apresentam penetração muito baixa pelo estrato córneo. Fatores de crescimento e citocinas são moléculas hidrofílicas maiores que 15.000 daltons de peso molecular, tendo pouco poder de penetração

Tabela 42.1 Principais ativos cosmecêuticos com efeitos volumizador e preenchedor.		
Cosmecêutico	Mecanismo de ação	Origem
Antraquinona	Estímulo da biossíntese do colágeno do tipo I e glicosaminoglicanos	Extrato da fruta <i>Morinda citrifolia</i>
Extrato da camada interna da castanha	Aumento de fibronectina e vitronectina	<i>Castanea crenata</i> S. et Z. <i>Fagaceae</i>
Fatores de crescimento	Circuito parácrino duplo	Biotecnologia/fibroblastos/queratinócitos
Ácido hialurônico	Hidratação	Biotecnologia/fibroblastos
Asiaticoside	Aumento da síntese de colágeno do tipo I, estímulo da proliferação de fibroblastos e síntese de matriz extracelular na cicatrização	<i>Centella asiatica</i>
Dimetilaminoetanol (DMAE)	Aumento de filagrina Estímulo de acetilcolina	Anchovas, sardinha e salmão
Ubiquinona (Coenzima Q10)	Aumento dos níveis de glicosaminoglicanos, produção celular, retardo da perda de ácido hialurônico	Células vivas (exceto bactérias e fungos)
Commiphoroline®	Favorece a lipogênese e limita a lipólise	<i>Commiphora mukul</i>
THPE®	Contração de queratinócitos	Biotecnologia
Extrato de hibisco rico em aminoácidos (Linefactor®)	Atua sobre FGF-β ou FGF-2	Semente de <i>Hibiscus abelmoschus</i>

através da epiderme em quantidades suficientes para produzir benefícios clínicos.

O mecanismo primário pelo qual os fatores de crescimento e citocinas podem produzir seus efeitos na matriz dérmica é a partir da penetração nos folículos pilosos, glândulas sudoríparas ou pele lesionada, seguido pela interação com células na epiderme, como os queratinócitos, para produzirem citocinas sinalizadoras que afetam células mais profundas na derme, como os fibroblastos. A pele envelhecida é mais fina, mais suscetível às dermatoses e leva mais tempo para se recuperar da perda de função da barreira. Adicionar substâncias lipofílicas que otimizam a penetração pela epiderme ou peptídios que alteram a barreira pode aumentar a entrada de proteína na pele íntegra.

O trajeto da comunicação epiderme-derme no processo de cicatrização de feridas pode apresentar um papel crítico na mediação dos efeitos da aplicação tópica de fatores de crescimento e citocinas. Evidências sugerem que a existência de um circuito parácrino duplo no qual queratinócitos estimulam fibroblastos para sintetizar fatores de crescimento, que voltam a estimular a proliferação de queratinócitos, resulta em amplificação do efeito inicial dos fatores de crescimento tópicos. Queratinócitos expressam receptores de superfície para muitos fatores de crescimento e citocinas, incluindo KGF (FGF7), TGF- β , IL-1, TNF- α , EGF, IFN- γ e GM-CSF – substâncias presentes em algumas apresentações comerciais de cosméticos. Penetração de pequenas quantidades dessas moléculas na parte viável da epiderme após aplicação tópica pode induzir queratinócitos a produzir fatores de crescimento como PDGF, IL-1, TGF- α e TGF- β , tendo sido demonstrado exercerem um efeito parácrino na proliferação e na ativação de fibroblastos dérmicos, levando à regeneração e à remodelação da matriz dérmica extracelular.

■ Ácido hialurônico

O ácido hialurônico (Figura 42.3) é um polímero formado por unidades de açúcares, parte da família dos glicosaminoglicanos. Apresenta alta densidade de carga elétrica negativa que atrai cátions, como o Na^+ , que é osmoticamente ativo. Por suas propriedades emolientes e umectantes, o ácido hialurônico promove retenção de água na derme, preenchendo os espaços entre os queratinócitos descamativos, promovendo melhora das ríides, da distensibilidade e maleabilidade da pele. O uso tópico dessa substância leva à retenção de água na derme, com melhora da elasticidade, da hidratação e do turgor cutâneo, bem como do suporte mecânico cutâneo.

Em condições normais da pele, o ácido hialurônico é encontrado na derme e epiderme, mas não é capaz de penetrar na derme quando aplicado topicamente.

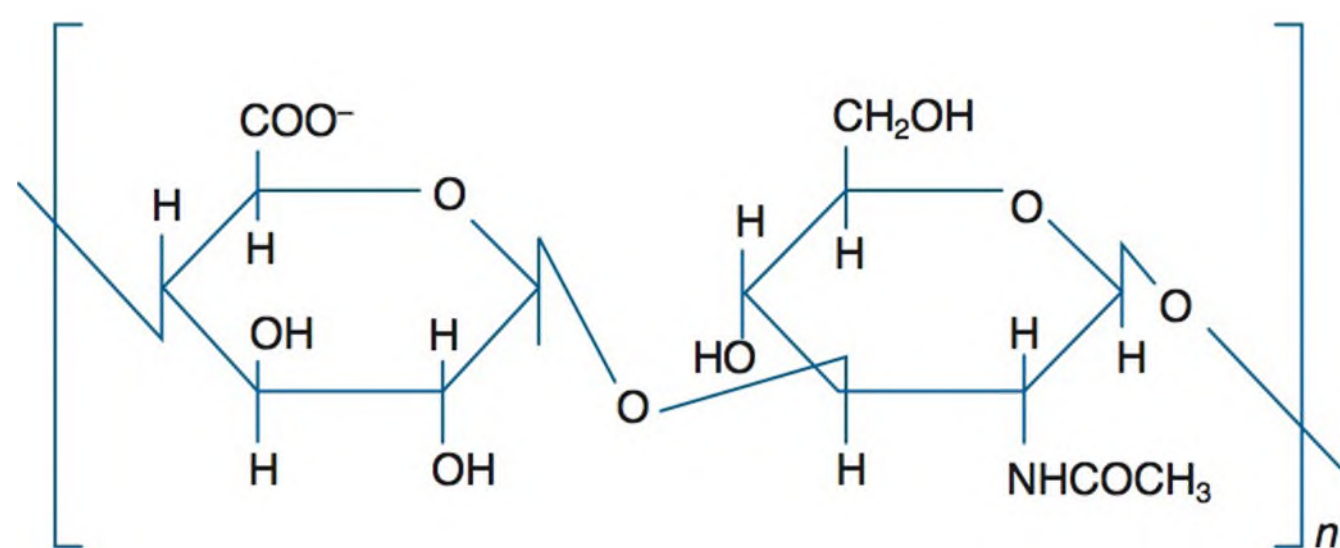


Figura 42.3 Molécula de ácido hialurônico.

Na pele, o ácido hialurônico pode ser sintetizado pelos fibroblastos. Consequentemente, para aumentar a produção de ácido hialurônico pelos fibroblastos dérmicos, seria necessário aumentar o teor de ácido hialurônico da pele em vez de aplicá-lo na pele. Nos últimos anos, inúmeros ativos, tais como N-metil-L-serina, extrato de soja, Musk T e PDGF-BB, foram relatados por serem capazes de promover a síntese de ácido hialurônico em cultura de fibroblastos dérmicos humanos. N-acetilglicosamina (NAG) é um precursor para a biossíntese de ácido hialurônico no corpo. Breborowicz *et al.* (1998) demonstraram que NAG exógena estimula *in vitro* a biossíntese de ácido hialurônico por fibroblastos de peritônio humano.

Um estudo investigou o efeito da NAG exógena na produção de ácido hialurônico em cultura de fibroblastos dérmicos humanos. Os resultados mostraram que NAG em todas as concentrações testadas (1, 3, 5 e 10 $\mu\text{M}/\ell$) promoveu de modo significativo a síntese de ácido hialurônico em culturas de fibroblastos dérmicos humanos.

O hialuronato de sódio (HNa) é o sal sódico do ácido hialurônico. Pode ser obtido por biotecnologia e apresenta maior estabilidade estrutural que o ácido hialurônico. A concentração de uso do pó varia, e ele precipita em presença de proteínas e tensoativos catiônicos. Na pele, hialuronato (em pH fisiológico) refere-se ao ácido hialurônico. Tokita *et al.* (1997) estudaram trabalhos anteriores que demonstraram que o ácido hialurônico era estruturalmente menos estável que o hialuronato de sódio. Além disso, as cadeias dos sais de hialuronato formam uma matriz mais ampliada do que na sua forma ácida, e, quando esse polissacarídeo polianiónico é incorporado a uma solução aquosa neutra, ocorrem ligações por pontes de hidrogênio entre as moléculas de água e os grupos presentes, mostrando assim maior absorção de água do que o ácido hialurônico. Apesar disso, continua com alto peso molecular e, quando empregado em cremes, age formando uma película transparente que confere proteção natural não encontrada nos umectantes de baixo peso molecular normalmente utilizados.

■ Asiaticoside

Asiaticoside é uma saponina que pode ser isolada da *Centella asiatica*, planta utilizada há centenas de anos em alguns países asiáticos, geralmente para melhorar a cicatrização da pele.

Recentemente, vários estudos mostraram que asiaticoside aumenta a síntese de colágeno do tipo I e promove proliferação de fibroblastos e síntese de matriz extracelular na cicatrização. Além disso, o mecanismo subjacente à sua ação parece ser mediado pelo receptor I de TGF- β quinase-independente. O mecanismo que suporta sua atuação parece ser mediado pelo receptor quinase-I-TGF- β (TbRI quinase), demonstrado em culturas de fibroblastos dérmicos humanos, independente da ativação da via Smad, que é uma via clássica de uso do TGF- β .

Um estudo realizado por Lee *et al.* (2008) avaliou o impacto do uso de um creme contendo 0,1% de asiaticoside na evolução de rugas periorbitais e demonstrou que houve melhora significativa das ríides periorbitárias na maioria das voluntárias que testaram o creme. Os autores concluíram que a análise dos resultados desse estudo sugere que o asiaticoside induz efeito antirugas pela elevação dos níveis de colágeno do tipo I por meio da ativação da TbRI quinase-Smad-independente. Segundo Lu *et al.* (2004), há uma ampla correlação entre o perfil genético, o RNA mensageiro e a produção proteica na resposta celular ao estímulo pelo asiaticoside.

■ Dimetilaminoetanol

Análogo da vitamina B e um precursor da acetilcolina, o dimetilaminoetanol (DMAE) apresenta inúmeras aplicações e é naturalmente encontrado em peixes marinhos (anchova, sardinha e salmão). Apresenta um potente efeito anti-inflamatório, aumento da firmeza da pele e melhora do tônus facial muscular subjacente. Um estudo randomizado com DMAE a 3% documentou eficácia e segurança na melhora de linhas de expressão formadas nas regiões frontal e periorbital, além de aumento de volume labial.

Além disso, existe evidência sobre o papel de uma rede de sinalização não neuronal ou um sistema de comunicação na pele humana em que a acetilcolina age como um hormônio local ou citocina. Enzimas e receptores envolvidos na síntese, ação e catabolismo da acetilcolina foram identificados nas várias camadas da pele. O DMAE parece ter um papel fundamental nesse sistema colinérgico. A acetilcolina aparentemente atua na epiderme como um hormônio local com funções autócrinas e parácrinas.

Queratinócitos humanos também expressam receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). A ativação dos receptores nicotínicos resulta na liberação de vários segundos e terceiros mensageiros, tais como: Ca^{2+} , óxido nítrico, prostaciclina, citocinas e fatores de crescimento. Os canais de receptores são compostos em subunidades α e β . Foram identificadas nas células não musculares, pelo menos, nove diferentes subunidades α (α_2 a α_{10}) e três subunidades β (β_2 a β_4). As diferenças na composição das subunidades determinam as características funcionais do canal. A ativação dos nAChR regula a diferenciação, a motilidade e a adesão das células. Especificamente, a ativação das subunidades α_7 e α_9 expressada no último estágio da diferenciação dos queratinócitos na epiderme leva a um aumento da filagrina, uma substância pró-umectante que pode ser responsável pela suavidade da pele.

Em recente estudo *in vitro*, demonstrou-se que a presença de DMAE em cultura de fibroblastos promove citopatia vacuolar transitória, de duração máxima de 4 h, sem citotoxicidade associada, explicando, de modo moderno, seu possível uso antirrugas, por, talvez, levar a aumento da tensão (turgor) da derme (Figura 42.4).

■ Ubiquinona – Coenzima Q10

A coenzima Q10 exerce efeito antioxidante contra a ação do peróxido de hidrogênio e UVA em queratinócitos e fibroblastos, protegendo-os do dano ao DNA. Um estudo alemão

demonstrou redução do fotoenvelhecimento *in vivo*, com redução da profundidade de rugas e diminuição do tempo de *turnover* epitelial. O efeito da coenzima Q10 em culturas de fibroblastos humanos aumentou significativamente os níveis de glicosaminoglicanos radiomarcados e mostrou aumento significativo da produção celular; além disso, retardou a perda de ácido hialurônico.

■ Extrato botânico de *Commiphora mukul* – Commipheroline®

É obtido da árvore *Commiphora mukul*, que pertence à família Burseraceae. Essa árvore secreta uma resina conhecida como Bdellium. A oleorresina é obtida da incisão da casca da árvore; sob essa forma, é conhecida como “Guggul” e vem sendo usada há anos pela medicina ayurvedica.

Commipheroline® é um ativo obtido dessa oleorresina, e apresenta dois marcadores específicos: commipherol e commipherine. Ele age por meio de dois mecanismos sinérgicos, favorecendo a lipogênese e limitando a lipólise:

- Ativação de G3PDH: a formação dos triglicerídios nos adipócitos exige glicerol na sua forma ativa, chamada glicerol-3-fosfato. A enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase (G3PDH) é responsável pela formação dessa molécula
- Inibição do AMP cíclico: a enzima adenosina monofosfatase cíclica, sintetizada do ATP pela adenilciclase, é responsável pela ativação da proteinoquinase A. Essa enzima está envolvida na degradação dos triglicerídios em ácidos graxos e glicerol.

Pelo aumento do armazenamento dos triglicerídios, Commipheroline® ajuda a manter a aparência da pele, melhorando o aspecto das ríides. Pode ser utilizado para estimular a ação de produtos antienvhecimento nas concentrações de 0,2 a 0,6%.

■ Tetra-hidroxi-propil-etilenodiamina (THPE®)

A partir da modulação do tamanho dos queratinócitos epidérmicos superficiais há um rápido efeito tensor da pele e da sua aparência. O THPE® atua por meio de um mecanismo em que o queratinócito apresenta uma contração, que culmina em melhora do contorno facial após alguns minutos da aplicação. A contração da epiderme superficial de queratinócitos leva a discreta compactação, resultando em aumento de densidade e tensão na epiderme. Este efeito firmador foi confirmado pela

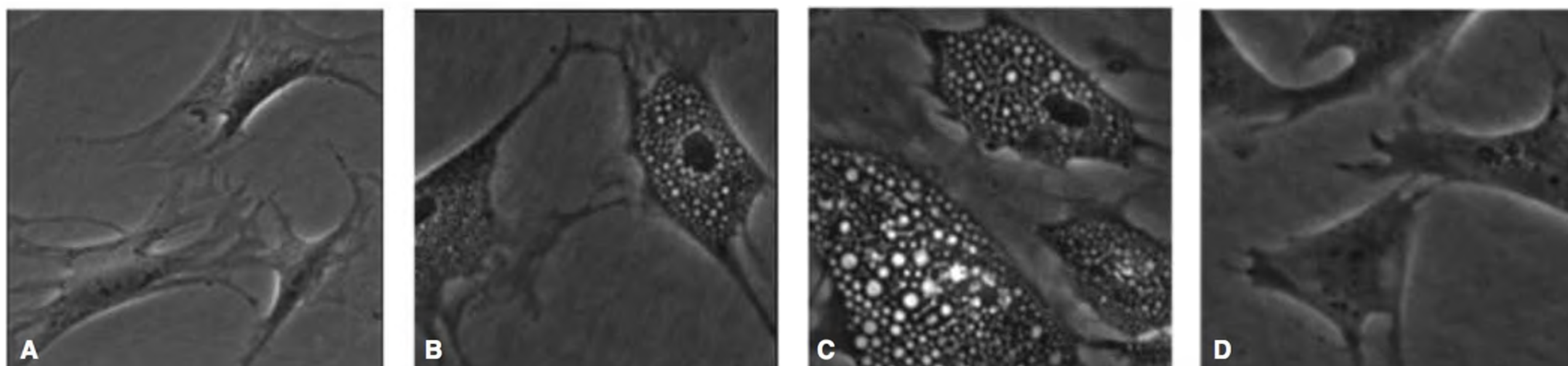


Figura 42.4 Fotos de quatro culturas de fibroblastos de coelhos com 4 h: (A) sem adição de substâncias ativas; (B) com 2,5 mM de DMAE; (C) com 5 mM de DMAE; (D) com 5 mM de DMAE e bafilomicina (substância que inibe a vacuolização). (Cortesia: Dr. François Marceau e Dr. Guillaume Morissette, Québec/QC, Canadá.)

média de velocidade da propagação de ondas de cisalhamento mecânicas na superfície da pele.

■ Extrato de hibisco rico em aminoácidos – Linefactor®

Linefactor® é um extrato vegetal aquoso obtido a partir das sementes de *Hibiscus abelmoschus*. Este ativo tem como alvo FGF- β ou FGF-2.

Além do seu papel fundamental no processo de cicatrização, FGF-2 estimula a multiplicação celular, assim como a síntese de colágeno e glicosaminoglicanos. No entanto, FGF-2 é muito facilmente degradado quando livre na pele. Na pele jovem, está ligado ao proteoglicano (PG) sulfato de heparana, que o torna mais estável e favorece sua ligação aos receptores de fibroblastos.

Durante o processo de envelhecimento, a quantidade de PG diminui e os fatores de crescimento estão mais suscetíveis à degradação. Linefactor® foi formulado para apresentar uma ação biomimética semelhante à dos proteoglicanos com os FGF-2. Dessa maneira, a proteção dos fatores de crescimento favorece um tempo de contato maior com as células da pele, induzindo assim a ativação da síntese de colágeno e GAG. Um estudo clínico realizado pelo fabricante com 60 voluntários utilizando medidas biométricas mostrou que Linefactor® melhora de modo efetivo a textura da pele, a elasticidade, bem como reduz ríides.

► Conclusão

Embora a demanda por produtos com efeito preenchedor tenha apresentado crescimento exponencial nos últimos anos, as publicações científicas ainda não acompanham a oferta de produtos e novas substâncias. Acreditamos que muitas substâncias necessitam de documentação em estudos randomizados; contudo, algumas delas, que apresentam evidências científicas, foram enumeradas e demonstraram eficácia e segurança.

► Bibliografia

Agostini T. Webartigos.com. Ácido hialurônico: princípio ativo de produtos cosméticos. Updated 2010. October 25; cited 2011 march 31. Available from: <http://www.webartigos.com>.

- Beer K, Kellner E, Beer J. Cosmeceuticals for rejuvenation. *Facial Plastic Surgery*. 2009; 25: 285-9.
- Bergstrom KG. Beyond tretinoin: cosmeceuticals for aging skin. *J Drugs Dermatol*. 2009 Jul; 8(7): 674-7.
- Breborowicz A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wiczerowska-Tobis K *et al*. The effect of N- acetylglucosamine as a substrate for *in vitro* synthesis of glycosaminoglycans by human peritoneal mesothelial cell and fibroblasts. *ADV Perit Dial*. 1998; 14: 31-5.
- Chi YS, Heo MY, Chung JH, Jo BK, Kim HP *et al*. Effects of the chestnut inner shell extract of the expression of adhesion molecules, fibronectin and vitronectin, of skin fibroblast in culture. *Arch. Pharm Res*. 2002; 25: 469-76.
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology*. 2008, 26: 627-32.
- Gao XH, Zhang L, Wei H, Chen HD *et al*. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug; 26(4): 367-74.
- Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6(1):39-47.
- Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, Ennen J, Gohla S, Harris I *et al*. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors*. 1999; 9: 371-8.
- Jeney F, Bazso-Dombi E, Oravecz K, Szabo J, Nagy IZ *et al*. Cytochemical studies on the fibroblast-preadipocyte relationships in cultured fibroblast cell lines. *Acta Histochem*. 2000; 102(4): 381-9.
- Lee J, Jung E, Lee H, Seo Y, Koh J, Park D *et al*. Evaluation of the effects of a preparation containing asiaticoside on periocular wrinkles of human volunteers. *Intern J Cosmet Sci*. 2008; 30: 167-73.
- Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H *et al*. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Intern J Dermatol*. 2004; 43: 801-7.
- Lupo MP, Cole AL. Cosmeceuticals peptides. *Dermatol Ther*. 2007; 20: 343-9.
- Masson F. Acide hyaluronique et hydratation cutanée. *Annales de Dermatologie*. 2010; 137 (1): 523-5.
- Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*. 2007; 20: 450-9.
- Meselhy R. Inhibition of LPS-induced NO production by the oleogum resin of *Commiphora* and its constituents. *Phytochemistry*. 2003; 62(2): 213-8.
- Morissette G, Germain L, Marceau F. The antiwrinkle effect of topical concentrated 2-dimethylaminoethanol involves a vacuolar cytopathology. *Br J Dermatol*. 2007;156(3): 433-9.
- Nugent CG. Novas formulações em cosmecêuticos transdérmicos. In: Draelos ZD, Dover JS, Alam M (editores). *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005, p. 229-33.
- Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S *et al*. Hyaluronan exists in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2000; 114: 1184-7.
- Son KH, Yang HE, Lee SC, Chung JH, Jo BK, Kim HP and Heo MY *et al*. Antioxidative activity of the extract form the inner shell of chestnut. *J App Pharm*. 2005; 13: 150-5.
- Tavares RFC. Ativos contemporâneos. In: Garcia BGBC, Stahlke ERS, Vieira IR, Callegari IC, Caldas LSC, Mendes PHO *et al*. (editores). *Cosmiatria – Manual Dermatológico Farmacêutico*. Paraná: Ed. Guarapuava; 2006. p. 365-9.
- Tokita Y, Ohshima K, Okamoto A. Dregadation of hyaluronic acid during freeze drying. *Polymer Degradation and Stability*. 1997; 55:159-64.
- Tu CX, Zhang RX, Zhang XJ, Huang T *et al*. Exogenous N-acetylglucosamine increases hyaluron production in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301: 549-51.

43

Nanocosmecêuticos

Silvia Stanisçuaski Guterres

Ruy Carlos Ruver Beck

Adriana Raffin Pohlmann

- Nanotecnologia | Definições e generalidades, 428
- Classificação das nanopartículas para uso cosmecêutico, 428
- Aplicações em cosmecêuticos, 429
- Conclusão, 434
- Bibliografia, 435

► Nanotecnologia | Definições e generalidades

A nanociência e a nanotecnologia são novas áreas de impacto na ciência e na tecnologia atuais. A nanociência estuda os nanomateriais, que são produzidos na nanoescala e/ou aqueles que contêm nano-objetos. A nanoescala compreende dimensões na ordem nanométrica: 1 nanômetro corresponde a 10^{-9} metro (Figura 43.1). A nanotecnologia, por sua vez, é a aplicação tecnológica dos conhecimentos produzidos pela nanociência.

Para ser considerado nanotecnológico, um produto deve atender a pelo menos uma das duas premissas: conter materiais em nanoescala com tamanho de partícula controlado, geral, mas não exclusivamente, abaixo de 100 nm em uma ou mais dimensões, e proporcionar produtos melhorados, que explorem as novas propriedades dos nanomateriais, ou dos materiais nanoestruturados, que diferem daquelas dos átomos, moléculas e materiais macroscópicos.

A multidisciplinaridade entre as diferentes áreas fundamentais do conhecimento como química, física e biologia conduz, na nanotecnologia, a uma grande diversidade de aplicações nas engenharias, na saúde (medicina, odontologia e farmácia), na agronomia e veterinária, na indústria química, na informática e na comunicação. Nanobiotecnologia, nanotecnologia farmacêutica e nanomedicina são áreas pioneiras da nanotecnologia nas ciências da vida. A partir dos conceitos e achados acadêmicos voltados a nanopartículas potencialmente aplicáveis em terapêutica é que se iniciaram os estudos e desenvolvimento de insumos e produtos de base nanotecnológica para uso em cosméticos, cosmecêuticos e dermatologia. Os produtos de base nanotecnológica que conferem aos produtos cosméticos propriedades diferenciadas ou inovadoras por conterem nanoestruturas podem ser definidos como nanocosméticos. O melhor desempenho dos nanocosméticos é consequência do tamanho diminuto das partículas e de sua grande área superficial.

Por serem produtos de uso externo, os nanocosméticos foram os primeiros na área de nanotecnologia a transpor a barreira dos laboratórios, chegando ao mercado já na década de 1990. A virada do milênio marca o início de um crescimento exponencial de patentes, publicações de artigos científicos e entrada de novos produtos no mercado. Uma grande variedade de produtos nanocosméticos está

disponível comercialmente, contendo diferentes nanopartículas como os lipossomas, as nanoemulsões, as nanocápsulas, as nanopartículas poliméricas e as lipídicas sólidas, ou, ainda, as nanopartículas de óxidos metálicos, tais como o dióxido de titânio e óxido de zinco. A nanotecnologia em produtos cosmecêuticos abrange tanto a sua aplicação em produtos para uso dermatológico, como também aqueles destinados à administração capilar, no folículo piloso e sua haste.

► Classificação das nanopartículas para uso cosmecêutico

As nanopartículas para uso cosmecêutico podem ser classificadas em dois grupos distintos: solúveis (lábeis) e insolúveis. As nanopartículas solúveis são aquelas compostas de diferentes materiais biodegradáveis, que sofrem erosão por processos físicos e/ou químicos, fornecendo fragmentos solúveis passíveis de eliminação pelos organismos vivos. Neste caso, tanto o ser vivo quanto o meio ambiente não sofrem o impacto de acúmulo desse tipo de material nanoestruturado. Como exemplos de nanopartículas solúveis, apresentam-se os lipossomas compostos de fosfolipídios, as nanopartículas poliméricas, estruturadas com polímeros biocompatíveis e/ou biodegradáveis, sem óleo (nanoesferas) ou com núcleo oleoso (nanocápsulas) e as nanopartículas lipídicas sólidas ou carreadores lipídicos nanoestruturados, compostos apenas de lipídios (Figura 43.2). Todas essas nanopartículas solúveis são empregadas como veículos seguros, atuando como carreadores programados de ativos cosméticos. Exemplos de materiais utilizados na nanoestruturação desses tipos de partículas biodegradáveis são: poli(lactídeo), poli(glicolídeo), palmitato de cetila, fosfatidilcolina, triacilgliceróis de cadeia média, entre outros. Outra característica dessas nanopartículas é a sua formulação em uma forma líquida aquosa proporcionando sua fixação no meio. Desse modo, sua dispersão ao ar é evitada, garantindo a segurança ambiental antes de sua degradação.

Por outro lado, as nanopartículas insolúveis são aquelas que perduram após uso ou ação. A principal aplicação das partículas insolúveis é na fotoproteção, sendo os principais representantes os óxidos metálicos nanomizados, óxido de zinco e dióxido de titânio.

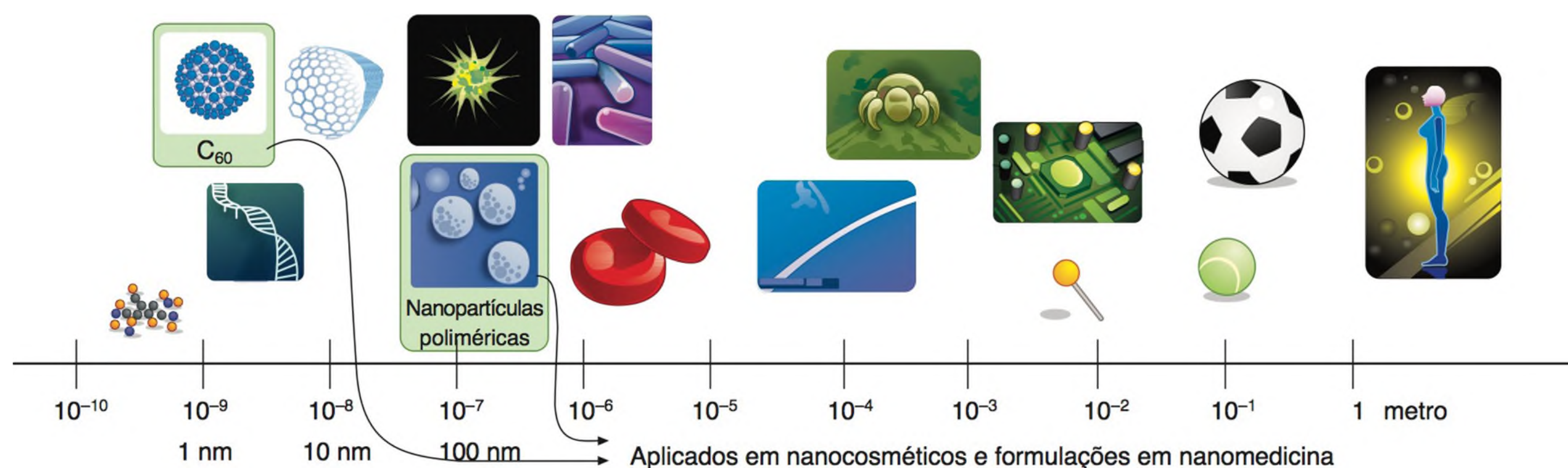


Figura 43.1 Comparações de tamanhos, incluindo a nanoescala.

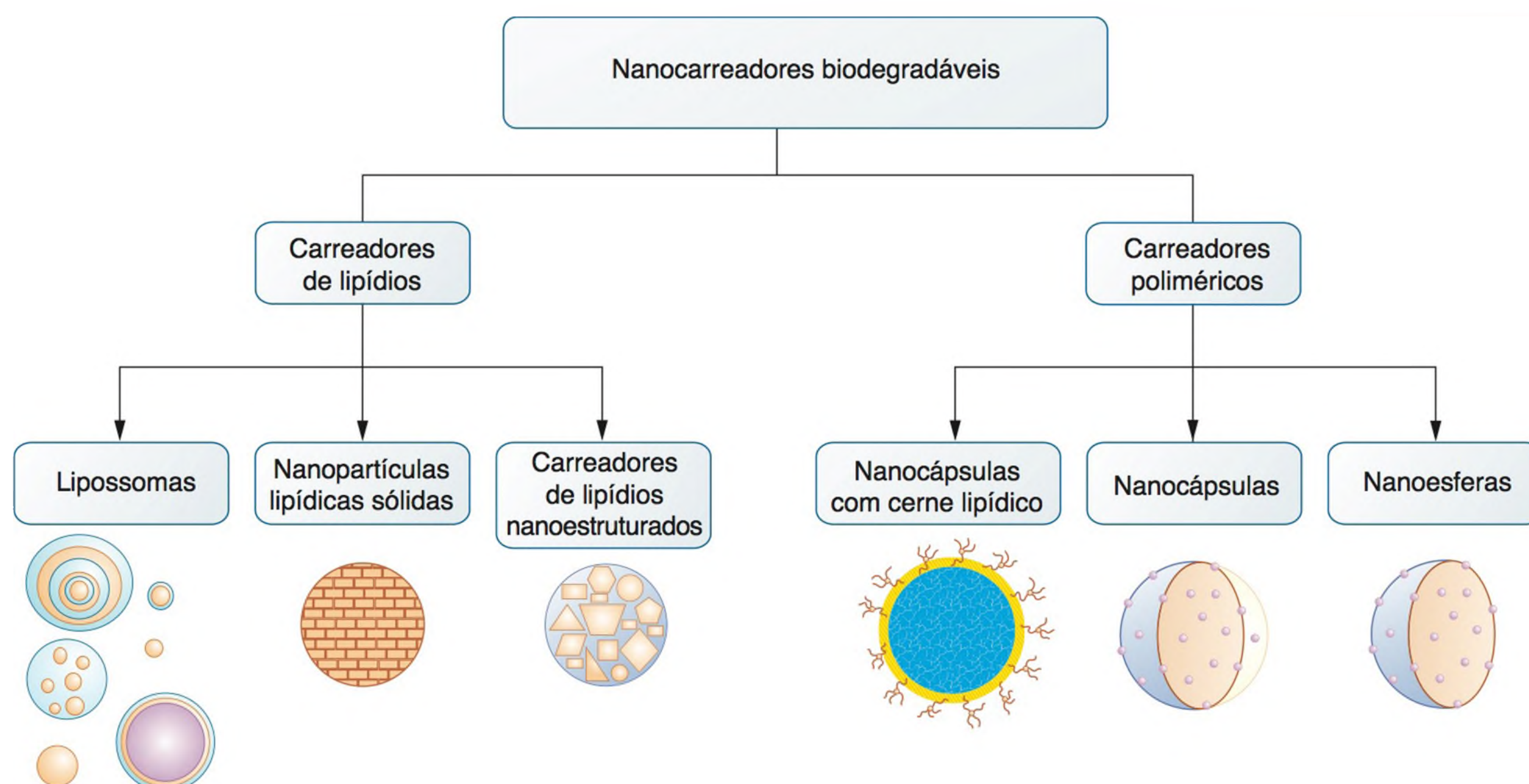


Figura 43.2 Ilustração representativa dos principais exemplos de nanopartículas solúveis, biodegradáveis, compostas de materiais nanoestruturados, utilizadas em nanocosmecêuticos.

■ Nanopartículas solúveis, compostas de materiais nanoestruturados

Lipossomas

Os lipossomas foram os primeiros carreadores orgânicos desenvolvidos para o estudo de entrega cutânea de substâncias. São vesículas nanométricas ou micrométricas constituídas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas. Substâncias com diferentes características podem ser encapsuladas nesses sistemas. Quando hidrofílicas, elas são incorporadas no núcleo aquoso das vesículas; quando lipofílicas, inserem-se no interior das bicamadas lipídicas. Os lipossomas são atóxicos, e formulações que os contêm são amplamente comercializadas, tanto no âmbito cosmético como no cosmecêutico, oferecendo eficácia e segurança.

Nanopartículas poliméricas e lipídicas

As nanopartículas poliméricas são constituídas por polímeros biodegradáveis e/ou biocompatíveis, podendo apresentar-se sob duas formas: nanocápsulas ou nanoesferas, dependendo da composição e da organização estrutural das partículas. As nanocápsulas consistem em um sistema reservatório oleoso envolvido por uma fina parede polimérica, sendo a substância encapsulada no núcleo e/ou na parede polimérica. As nanoesferas, por sua vez, são formadas por uma matriz polimérica, na qual a substância pode estar encapsulada mais internamente ou na sua superfície.

As nanopartículas lipídicas sólidas são formadas por uma matriz lipídica por meio da substituição dos lipídios líquidos de uma emulsão por lipídios sólidos tanto à temperatura ambiente quanto à corporal. Utilizando-se misturas de lipídios sólidos e líquidos na formulação, obtêm-se nanocarreadores de lipídios nanoestruturados, que constituem a segunda geração desse tipo de nanopartículas lipídicas – as quais têm maior capacidade de carga de substâncias ativas em razão de sua menor cristalinidade. Mais recentemente desenvolvidas, as

nanocápsulas com cerne lipídico abrangem um conceito novo, aliando as propriedades do núcleo composto de uma dispersão de substâncias lipofílicas sólida e líquida com a barreira de uma parede polimérica.

■ Nanopartículas insolúveis compostas por nanomateriais

Fulerenos

Os fulerenos são moléculas compostas de carbono, das quais aquela com 60 átomos é comumente denominada como C_{60} . C_{60} se apresenta como esferas (Figura 43.1), nas quais os átomos de carbono são posicionados nos vértices de uma estrutura icosaédrica. Em cosmecêuticos, os fulerenos são empregados como captadores de radicais livres.

Óxidos metálicos nanomizados

O dióxido de titânio e o óxido de zinco são empregados como filtros solares físicos quando esses nanomateriais são aglomerados e dispersos nas formulações semissólidas. Por outro lado, quando esses nanomateriais são dispersos nas suas formas nanoscópicas em cremes e hidrogéis, absorvem os fótons da região ultravioleta, e apresentam, desse modo, um comportamento de filtro solar químico.

► Aplicações em cosmecêuticos

■ Pele como substrato para aplicação de nanocosmecêuticos

A pele é o alvo do maior número de estudos científicos e de aplicações da nanotecnologia em cosmecêuticos. É o maior órgão do corpo humano, sendo estruturada em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é composta

por várias camadas de queratinócitos em diferentes estágios de diferenciação celular. Além disso, apresenta melanócitos, células de Langerhans (importantes para a resposta imune) e células de Merkel, envolvidas na percepção sensorial. O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, apresenta espessura que varia entre 10 e 20 μm , sendo formado por 10 a 15 camadas de corneócitos envolvidos por lipídios extracelulares.

Em razão de sua elevada organização estrutural e hidrofobicidade, o estrato córneo atua como a principal barreira que se opõe à penetração de substâncias aplicadas topicamente, além de ser um reservatório para formulações de aplicação cutânea. Mais profundamente, encontra-se a derme, um tecido elástico, que proporciona resistência física ao corpo frente a agressões e fornece nutrientes à epiderme. Em virtude dos vasos sanguíneos e linfáticos na derme, substâncias que alcançam esta camada podem apresentar distribuição sistêmica. Buscando-se uma ação tópica ou regional, os fármacos ou ativos cosméticos não devem ser absorvidos pela corrente sanguínea, permanecendo majoritariamente na epiderme viável.

De maneira geral, produtos cosméticos, cosmecêuticos e dermatológicos de ação localizada devem apresentar baixa absorção sistêmica. Este requisito é muitas vezes tecnicamente difícil de ser alcançado, mas fundamental para que efeitos indesejados decorrentes dessa absorção sejam evitados. A nanotecnologia é uma alternativa importante no desenvolvimento de produtos mais seletivos e seguros. As nanopartículas servem como compartimentos carreadores de substâncias de uso cosmético ou dermatológico, podendo atuar como reservatório ou como barreira para o controle da entrega e diminuição de contato, no caso de substâncias sensibilizantes.

Os efeitos reservatório e de barreira possibilitam a administração de substâncias de maneira direcionada, com localização planejada e com modulação de entrega nas camadas precisas da pele. Tanto a liberação imediata como a liberação sustentada de substâncias têm sido estudadas para aplicação cutânea dos sistemas nanoestruturados, sendo ambas as características bastante interessantes.

A liberação imediata (rápida dissolução) pode ser útil para melhorar a penetração de uma substância, e a liberação sustentada (cinética de ordem zero) é importante para substâncias ativas potencialmente irritantes em concentrações elevadas ou que devam suprir a pele por um período prolongado de tempo. Adicionalmente, as características das nanopartículas também são vantajosas para a administração de substâncias instáveis, que têm sua estabilidade química prolongada em formulações nanotecnológicas. Para alcançar esses objetivos, a escolha do tipo de nanopartícula é fundamental. Em geral, os nanomateriais e os materiais nanoestruturados, ao entrarem em contato com a pele, alojam-se junto à epiderme, um ambiente avascular, onde não são suscetíveis à remoção por fagocitose.

Os estudos do transporte de nanopartículas e substâncias nanoencapsuladas através da pele têm sido realizados por meio do emprego de modelos *in vitro*, bem como *in vivo*. É importante mencionar que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, devem-se diferenciar dois processos distintos de transporte de substâncias através da pele: a permeação e a penetração. A penetração consiste na entrada de substâncias em uma camada ou estrutura específica da pele, enquanto a permeação consiste no transporte dessas substâncias entre diferentes camadas da pele. Os processos de permeação e penetração através da pele estão relacionados com o tipo e as

propriedades físico-químicas das nanopartículas e veículos, a natureza do ativo e as condições da pele, bem como a forma de aplicação da formulação (com ou sem massagem).

Os estudos de transporte cutâneo (permeação/penetração) a partir da aplicação de nanopartículas orgânicas têm sido publicados na literatura desde 1999. Por outro lado, o transporte de nanopartículas inorgânicas, tais como os óxidos metálicos, fulerenos e nanotubos de carbono, é mais recente. As primeiras publicações científicas relacionadas com essas investigações datam de 2004. Desses estudos, a maioria está focada na permeação/penetração de ativos nanoencapsulados através da pele, sem a investigação da penetração dos nanocarreadores intactos.

Apesar de a maioria dos estudos estar focada no transporte das substâncias nanoencapsuladas, naquelas investigações em que a localização dos nanocarreadores nas diferentes camadas da pele foi estudada, foi demonstrado que frequentemente não ocorre a penetração das partículas até as camadas viáveis da pele, resultando em baixo risco de absorção sistêmica.

Com relação aos ativos nanoencapsulados, estes tendem a apresentar maior grau de penetração quando os seus nanocarreadores apresentam maior capacidade de interação com os lipídios do estrato córneo, tais como as nanopartículas lipídicas sólidas e os lipossomas. Por outro lado, os nanocarreadores rígidos, como as nanocápsulas de cerne lipídico, geralmente, retêm os ativos nas camadas superiores da pele, limitando a sua permeação até as camadas mais profundas, o que os torna particularmente importantes para os filtros solares orgânicos e outros ativos em que os riscos de absorção sistêmica devem ser fortemente evitados.

Os diferentes tipos de partículas desempenham essas funções de maneira específica. Enquanto o tamanho e a capacidade de deformidade das nanoemulsões ou de nanocápsulas favorecem a sua penetração na epiderme e derme, por exemplo, a estrutura rígida das nanocápsulas de núcleo lipídico promove uma deposição do ativo exclusivamente na epiderme, majoritariamente concentrada no estrato córneo. A distribuição de tamanho desses nanocarreadores entre 150 e 500 nm retarda e/ou impede a penetração profunda dos carreadores e das substâncias encapsuladas na pele.

Entre os materiais nanoestruturados, as nanopartículas solúveis são as que têm sido mais estudadas para aplicação cutânea de cosmecêuticos e ativos cosméticos, em comparação com as nanopartículas insolúveis, as quais têm sido mais empregadas para fotoproteção. Assim, entre as nanopartículas solúveis destacam-se na aplicação cutânea as nanopartículas poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas) e as lipídicas sólidas, as nano- e microemulsões, lipossomas e niossomas. Na Tabela 43.1, são apresentados alguns exemplos da aplicação de formulações nanoestruturadas baseadas em nanopartículas solúveis nas áreas cosmecêutica, cosmética e dermatológica. Entre as classes de cosmecêuticos cuja nanoencapsulação tem sido amplamente investigada encontram-se os retinoides, os cosmecêuticos botânicos como a rutina, quercetina, genisteína, daidzeína, os filtros solares e os compostos antioxidantes como o ácido α -lipoico, a melatonina, a coenzima Q10 e as vitaminas C e E. Em relação aos antioxidantes, o principal objetivo de nanoencapsulá-los é atenuar o envelhecimento cutâneo e o fotoenvelhecimento, por combaterem a ação de radicais livres de modo mais eficaz, uma vez que os nanocarreadores os protegem da rápida fotodegradação e propiciam sua liberação à pele em doses controladas.

Tabela 43.1 Exemplos de aplicações de nanopartículas solúveis nas áreas cosmecêutica, cosmética e dermatológica.

Tipo de estrutura	Fármaco/ativo	Veículo	Principal resultado
Nanocápsulas	Tretinoína	Gel	Redução do eritema induzido pela radiação UVB
	Metoxicinamato de octila	Creme A/O ou O/A	Retenção do filtro solar nas camadas superiores da epiderme
Nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsão	Nimesulida	Hidrogel	Partículas poliméricas promoveram maior retenção nas camadas superiores da pele em relação à nanoemulsão
Nanopartículas lipídicas	Coenzima Q10	Creme	Aumento da hidratação cutânea
	Acitretina	Gel	Aumento do índice terapêutico no tratamento da psoríase
Nanocápsulas flexíveis	Acetato de retinila	Gel	Permeação do ativo até as camadas mais profundas da pele
Nanopartículas	Propionato de clobetasol	Dispersão líquida ou gel	Retenção nas camadas superiores da pele suína
Nanopartículas lipídicas sólidas	Psoraleno	Dispersão líquida	Perfil semelhante de permeação através de pele normal ou hiperproliferativa (modelo de psoríase)
Lipossomas	Coenzima Q10	Dispersão líquida	Permanência prolongada do ativo nas camadas da pele
	Minoxidil	Dispersão líquida	Acúmulo do ativo nos folículos pilosebáceos
	Ácido láurico	Hidrogel	Aumento da eficácia e duração da ação antimicrobiana frente ao <i>Propionibacterium acnes</i>

As características de lipofilia das formulações semissólidas nas quais as nanocápsulas são veiculadas podem modificar o perfil de liberação e permeação das substâncias através das diferentes camadas da pele. Um estudo da permeação *in vitro* da benzofenona-3, nanoencapsulada ou livre comparou três veículos de uso tópico: hidrogel, creme-gel e emulsão água em silicone. Maiores concentrações do ativo retido na camada mais superficial da pele foram visualizadas a partir da emulsão água em silicone.

No mercado existem, atualmente, vários produtos para aplicação cutânea, que, de acordo com os fabricantes, contêm materiais nanoestruturados para melhorar ou prolongar o efeito das substâncias de interesse, diminuir os efeitos indesejáveis, melhorar a apresentação e/ou as características organolépticas e sensoriais de produtos cosmecêuticos e cosméticos. Dentre esses produtos podem ser citados os produtos para fotoproteção, hidratantes, produtos *antiaging*, perfumes, produtos para limpeza profunda da pele, para tratamento da acne ou com atividade antioxidante, entre outros.

O perfume Allure (Chanel®), lançado em 1998, contém nanopartículas lipídicas sólidas, proporcionando aumento do tempo de permanência do perfume na superfície cutânea. A princípio, este perfume foi elaborado com nanopartículas lipídicas sólidas e nanoemulsão de composição lipídica semelhantes. A liberação inicial da essência vinculada nas duas formulações foi similar, porém, em 8 h de análise, a liberação do perfume que continha nanopartículas lipídicas sólidas foi mais lenta, justificando a sua escolha na formulação comercial.

Além de carreadoras de substâncias ativas, as nanopartículas lipídicas têm a propriedade intrínseca de formar um filme homogêneo de recobrimento da pele, proporcionando o controle da perda de água transepidermica (Figura 43.3). Desta maneira, as nanopartículas lipídicas apresentam ação hidratante.

■ Fotoproteção

A proteção solar tem sido um tema de muita investigação e discussão nos últimos anos, considerando o aumento de intensidade das radiações ultravioletas incidentes sobre a superfície terrestre, levando a um aumento das doenças de pele, como os cânceres de pele. A partir disso, o desenvolvimento de formu-

lações fotoprotetoras eficazes e eficientes tem sido um grande desafio para os formuladores nas últimas décadas. Neste contexto, formulações nanotecnológicas promissoras para aplicação cutânea têm sido estudadas e desenvolvidas, visando produtos de alta qualidade. No caso específico dos fotoprotetores, tais formulações apresentam como vantagens a possibilidade de melhora na fotoestabilidade dos filtros solares orgânicos, a sua retenção nas camadas superiores da epiderme e o aumento tanto no fator de proteção solar (FPS) quanto no espectro de proteção solar. A Tabela 43.2 apresenta alguns exemplos dos estudos científicos de filtros orgânicos nanoencapsulados.

Em geral, as formulações fotoprotetoras de base nanotecnológica têm sido desenvolvidas empregando-se duas estratégias. A primeira é baseada na nanoencapsulação de filtros solares orgânicos em carreadores lipídicos ou poliméricos, que atuam controlando a entrega do filtro solar na pele e

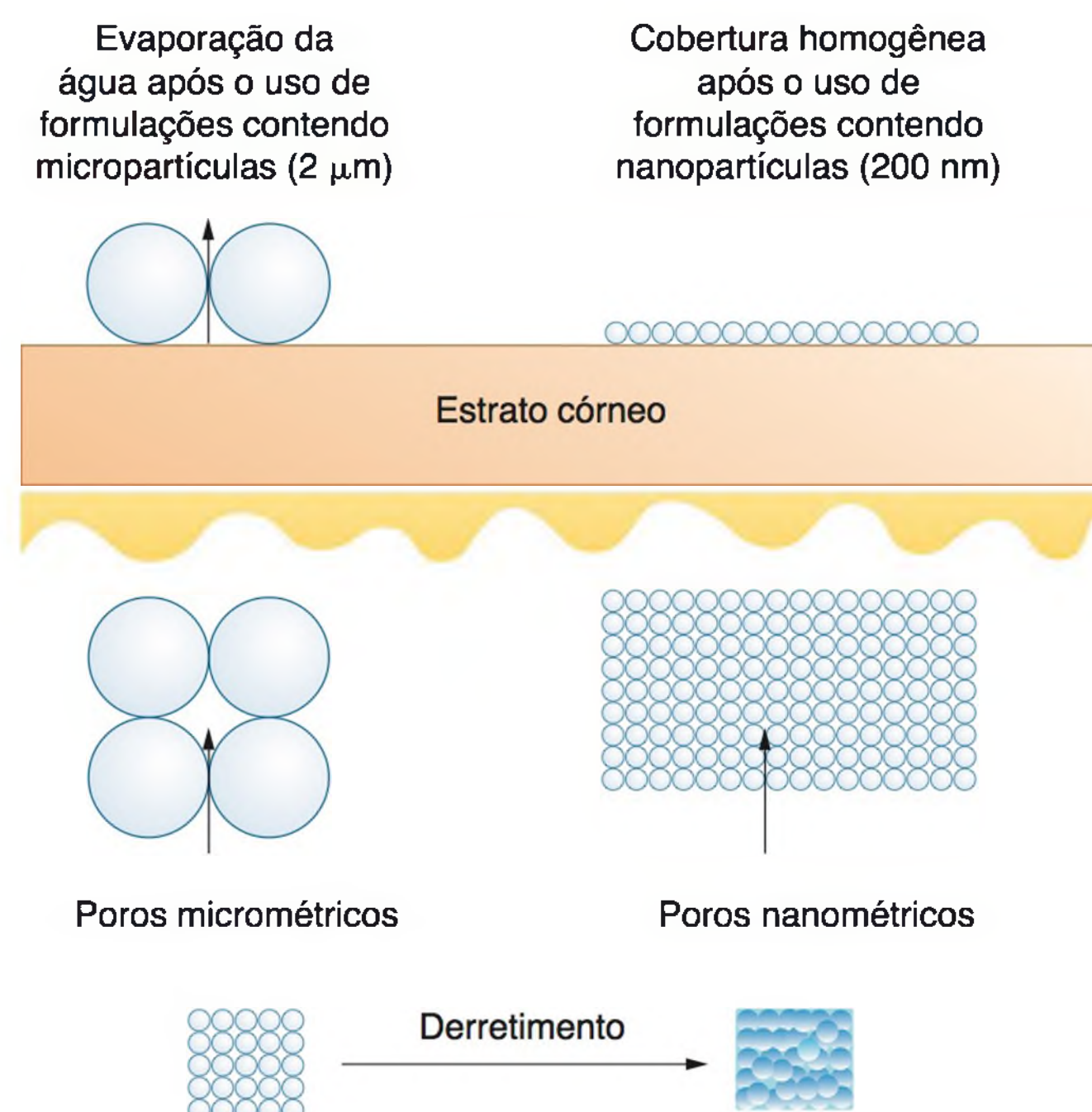


Figura 43.3 Mecanismo da ação hidratante de nanopartículas lipídicas. Adaptada de Müller *et al.*, 2002.

Tabela 43.2 Exemplos de estudos científicos que contemplam a nanoencapsulação de filtros orgânicos em partículas solúveis.

Filtro solar	Tipo de partícula	Principal resultado
Metoxicinamato de octila	Nanocápsulas poliméricas	Redução da formação do eritema
Benzofenona-3	Nanocápsulas poliméricas	Aumento na fotoestabilidade e ausência de fotoalergenicidade
Metoxicinamato de octila e quercetina	Nanocápsulas poliméricas	Aumento na fotoestabilidade
Benzofenona-3	Nanopartículas lipídicas sólidas	Aumento da retenção cutânea do filtro solar
<i>p</i> -Metoxicinamato de trans-2-etil-hexila	Nanopartículas lipídicas sólidas	Aumento na fotoestabilidade dos cromóforos

agindo simultaneamente como bloqueadores da radiação UV (efeito sinérgico), em função do seu tamanho nanoscópico. A aplicação cutânea de filtros solares nanoencapsulados é capaz de aumentar o seu tempo de permanência sobre a pele, além de aumentar a fotoproteção e a fotoestabilidade destes cosmecêuticos. O fenômeno de aumento da fotoproteção por meio da nanoencapsulação é explicado por diferentes pesquisadores pelo efeito sinérgico da absorção da radiação UV pelo filtro orgânico e da reflexão e do espalhamento da radiação pelas partículas nanoscópicas. A segunda estratégia é baseada na nanomização, ou seja, na redução do tamanho das partículas de filtros solares para a escala nanométrica. Neste último caso, as vantagens obtidas estão também associadas ao reduzido tamanho destas partículas, citando-se o aumento no FPS, melhora nas características sensoriais e organolépticas do produto, como, por exemplo, o aumento da transparência do produto após a aplicação cutânea, sem perda da eficácia fotoprotetora. Essa segunda estratégia tem sido amplamente aplicada para a preparação de fotoprotetores a partir de óxidos metálicos, como o dióxido de titânio e o óxido de zinco. Produtos que contêm filtros solares nanomizados são comercializados desde 1990, embora somente mais recentemente a discussão sobre a segurança da sua aplicação cutânea tenha se iniciado.

Considerando a primeira estratégia, a nanoencapsulação de filtros solares em diferentes tipos de partículas tem sido proposta para prolongar o seu tempo de permanência no estrato córneo. Sabe-se que, para se assegurar a eficiência de um filtro solar, é fundamental que ele penetre o estrato córneo e seja retido majoritariamente nas camadas mais superficiais, promovendo a fotoproteção. Além disso, o filtro solar deve ser incorporado solubilizado nos materiais nanoestruturados para que este permaneça em contato com a pele. Essas exigências são contempladas de maneira expressiva pela nanoencapsulação, aliando-se às demais justificativas para o grande interesse atual das linhas de produtos fotoprotetores pela nanotecnologia.

Diferentes tipos de nanoestruturas solúveis têm apresentado um conjunto de propriedades interessantes para a veiculação de filtros solares, tais como as nanopartículas poliméricas, nanoemulsões, nanopartículas de lipídio sólido e lipossomas. Além disso, vários produtos disponíveis no mercado que apresentam FPS declarado também declaram o uso de nanotecnologia.

Contemplando a segunda estratégia utilizada para o desenvolvimento de formulações fotoprotetoras nanoestruturadas, encontram-se os filtros UV nanomizados, que compreendem partículas capazes de refletir, espalhar e/ou adsorver a radiação ultravioleta, representados principalmente por substâncias inorgânicas, ou seja, nanopartículas insolúveis. Conforme comentado anteriormente, esses filtros nanomizados apresen-

tam algumas vantagens, tais como a possibilidade de aumentar o FPS ou o espectro de proteção solar, reduzir o potencial de irritação cutânea e melhorar o aspecto da formulação após a sua aplicação cutânea. Entre esses filtros nanomizados, encontram-se o dióxido de titânio, nas formas cristalinas anatase e rutila, e o óxido de zinco. O primeiro filtro solar nanomizado foi comercializado em 1989, compreendendo partículas nanoscópicas de dióxido de titânio. O óxido de zinco nanomizado foi introduzido no mercado dois anos depois, em 1991. Já se passaram mais de 20 anos, nos quais puderam ser desenvolvidas formulações fotoprotetoras eficientes, sem a formação desagradável de um filme opaco de coloração esbranquiçada sobre a pele. Em geral, os produtos disponíveis atualmente no mercado são preparados com partículas desses óxidos metálicos da grandeza de 20 a 50 nm, de acordo com a declaração dos fabricantes. A grande vantagem desses filtros solares inorgânicos continua sendo seu amplo espectro de proteção solar (290 a 400 nm), abrangendo tanto a radiação UVA quanto a radiação UVB.

Apesar do seu conhecido efeito de proteção solar, o dióxido de titânio é também conhecido pela sua atividade fotocatalítica. Pode tornar-se um importante agente oxidante após a irradiação pela formação de radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular e agir de maneira indesejada sobre moléculas biológicas, desencadeando processos de estresse oxidativo, inflamação e, conseqüentemente, danos às membranas, DNA e proteínas, levando à morte celular. Esta atividade fotocatalítica depende do tempo e da potência da radiação. Além disso, é importante mencionar que, no caso dos cristais na forma anatase, mesmo sem a exposição celular, o dióxido de titânio apresenta grande potencial de formação de radicais livres. Do mesmo modo, o óxido de zinco também pode gerar radicais livres após a irradiação, resultando em significativo potencial genotóxico.

Além do potencial fotocatalítico desses nanomateriais, a internalização celular dessas partículas é outro fator importante para explicar a sua citotoxicidade e genotoxicidade, conforme estudos apontados na literatura. Entretanto, esse aumento nas espécies reativas de oxigênio só aconteceria se essas nanopartículas atingissem as camadas viáveis da pele; ou seja, essas nanopartículas precisariam penetrar e permear a pele. Assim, muitos estudos na literatura foram devotados à avaliação do grau de penetração cutânea de nanopartículas de dióxido de titânio e de óxido de zinco. Até o momento, não há evidências concretas de que essas partículas penetrem em camadas da pele mais profundas que o *stratum granulosum*, sugerindo que elas não atingem as camadas da derme ou a circulação sistêmica. Assim, os resultados obtidos nos últimos anos demonstram que as camadas superiores da epiderme agem como uma barreira eficiente à passagem de filtros UV nanomizados, considerando a pele intacta.

As nanopartículas inorgânicas (insolúveis), como o dióxido de titânio e o óxido de zinco, são os produtos nanotecnológicos mais abundantes no mercado. A maioria das empresas farmacêuticas e cosméticas adquire essas partículas nanomizadas como matérias-primas a serem utilizadas posteriormente para a preparação de formulações fotoprotetoras. A Tabela 43.3 mostra exemplos de produtos fotoprotetores nanotecnológicos já introduzidos no mercado.

■ Produtos capilares

Nos últimos anos, a aplicação da nanotecnologia em produtos capilares atraiu a atenção tanto de cientistas quanto de empresas. O cabelo humano é um filamento queratinizado que cresce a partir de cavidades denominadas folículos. O couro cabeludo apresenta de 100.000 a 150.000 fios de cabelo em condições fisiologicamente normais. Os folículos têm componentes glandulares e musculares inserindo-se a partir da derme, alcançando a epiderme e o estrato córneo. A haste do fio de cabelo é composta por três camadas: cutícula, córtex e medula. A medula é a parte mais interna do fio. O córtex, a parte mais volumosa, compõe cerca de 70% da massa do fio de cabelo, sendo composto por estruturas fibrilares e por outros componentes, entre eles, a melanina, que confere cor aos cabelos. A cutícula é a camada mais externa do fio; tem origem no folículo piloso como uma camada celular única, que passa por um estágio de completa queratinização. As células queratinizadas originam uma estrutura “pavimentada”, conferindo à cutícula uma arquitetura de multicamadas. A cutícula é a principal barreira à penetração de substâncias para o interior do fio. As nanopartículas podem servir de veículos para a entrega de substâncias tanto as depositando no folículo piloso como entre as cutículas de revestimento.

A penetração de substâncias através do estrato córneo, principal barreira cutânea, é frequentemente atribuída à sua difusão através da camada lipídica que envolve os corneócitos. Dados recentes mostram, entretanto, que os folículos pilosos apresentam papel significativo neste processo. De fato, a absorção de fármacos e outras substâncias é maior em regiões do corpo com mais alta densidade de folículos, que agem como reservatórios para as substâncias administradas. Ao contrário do reservatório cutâneo representado pelo estrato córneo, que se situa superficialmente (5 µm

de profundidade), os folículos pilosos são mais profundos (2.000 µm de profundidade). Enquanto o tempo de armazenamento de substâncias no estrato córneo é curto em razão do alto *turnover* celular, nos folículos o período de tempo é maior, pois a eliminação do reservatório é determinada pelo crescimento do fio e a produção de sebo, processos mais lentos. Dessa maneira, os folículos capilares podem ser considerados uma via de administração de longo termo. O tamanho é o principal fator determinante da capacidade de penetração de substâncias nos folículos, sendo que partículas maiores de 5 µm não são capazes de penetrar por esta via. Substâncias altamente hidrofílicas de alta massa molar, assim como as formulações nanoparticuladas são especialmente aptas a serem administradas por meio da via transfolicular. Adicionalmente, o tipo de veículo usado e o coeficiente de partição da substância entre a formulação/folículo têm influência relevante na capacidade de penetração; os lipofílicos são mais eficientes que os hidrofílicos em promover a penetração folicular. A massagem da área de aplicação é importante para a penetração folicular de nanopartículas, e estudos comprovaram sua influência positiva.

A nanotecnologia, por meio dos inúmeros tipos de nanopartículas, é uma importante ferramenta para a modulação da entrega seletiva de substância em regiões específicas do ducto folicular. A profundidade de alcance e a velocidade de entrega da substância a partir dos nanocarreadores têm relação direta com o tamanho das partículas, sendo este o parâmetro-chave nessa modulação. As nanopartículas são bastante eficientes em penetrar profundamente nos folículos, ali podendo permanecer armazenadas por alguns dias. Outra característica dos nanocarreadores é sua capacidade de vetorizar passivamente substâncias para as glândulas sebáceas. Vários tipos de nanopartículas vêm sendo estudadas para administração folicular, incluindo os lipossomos, as nanopartículas poliméricas, as lipídicas e as inorgânicas, além das nanoemulsões. Uma área promissora é a que usa a nanotecnologia para a veiculação do minoxidil. A Tabela 43.4 relaciona os principais tipos de nanopartículas contendo minoxidil, todos ainda em estágio inicial de estudos, focalizados nas características físico-químicas dos nanocarreadores.

Em relação à aplicação capilar, outra área de interesse é a do uso das nanopartículas sobre o fio de cabelo propriamente dito. Neste contexto, a cutícula e sua estrutura escamosa servem de locais para a deposição de nanopartículas, visando ao tratamento e à reparação do fio. Para tal, as nanopartículas de composição lipídica são as mais indicadas, por apresentarem um excelente poder de recobrimento e terem em sua composição lipídios que se fundem à temperatura corporal (ou próxima dela), formando um filme, que propicia o revestimento homogêneo e a restauração do fio capilar, preenchendo os espaços entre as escamas da cutícula. Adicionalmente, essas nanopartículas podem carrear substâncias de interesse no tratamento capilar, como óleos vegetais, silicones, antioxidantes e filtros solares. Um exemplo de produto no mercado é o NanoShine Hair® produzido pela Inventiva, composto de nanopartículas lipofílicas.

Normalmente, para aplicação capilar, as nanopartículas são compostas de materiais biodegradáveis e com diâmetros de partículas maiores que 40 nm, o que as torna seguras, pois não são capazes de penetrar nas células epidérmicas. Estudos também demonstram que partículas maiores que 100 nm, após liberarem o fármaco, movem-se em direção ao exterior em razão da produção e da excreção do sebo.

Tabela 43.3 Exemplos de formulações de base nanotecnológica disponíveis no mercado mundial com indicações de uso como fotoprotetores.

FPS	Nanomaterial ou material nanoestruturado	Empresa
–	Nanopartículas	Korres Natural Products Ltd.
15	Vitamina E nanoencapsulada	L’Oreal®
15	Topázio e quartzo rosa micronizados	Revlon®
15/30	Nanotecnologia patenteada	Kara Vita®
18	Óxido de zinco micronizado	La Roche-Posay®
20	Óxido de zinco micronizado	Dermatone®
25	Dióxido de titânio microfino dopado com manganês	Oxonica® Ltd.
30	Óxido de zinco micronizado	Rosacea Care®
50	Dióxido de titânio nanomizado, com superfície tratada	SunVex®
100	Nanocápsulas contendo avobenzone e octocrileno	BIOLAB Sanus Farmacêutica Ltda.

Tabela 43.4 Nanopartículas solúveis que contêm minoxidil estudadas para aplicação capilar.

Material nanoestruturado	Principal material	Tamanho médio da nanoestrutura	Resultado
Nanopartículas poliméricas	Poli (épsilon-caprolactona-β-poli(etilenoglicol))	40 e 130 nm	As nanopartículas foram efetivas em entregar o fármaco no folículo; as menores propiciaram uma concentração 1,7 × maior de fármaco
Nanopartículas lipídicas (NL) e poliméricas (NP)	Para NL: Labrafac®WL Lipoid®S75-3 Para NP: Ácido polilático	50 nm	As nanopartículas foram formuladas na forma de espuma. Os dois tipos de nanopartículas liberaram o minoxidil prematuramente, durante o armazenamento
Nanopartículas lipídicas	Ácido esteárico e ácido oleico	250 nm	Desenvolvimento de uma formulação estável e com comportamento pseudoplástico, adequado para a administração tópica
Nanopartículas de mono-oleína contendo complexo de inclusão	Complexos de minoxidil em β-ciclodextrina Mono-oleína	100 a 400 nm	As nanopartículas exibiram elevada permeação cutânea em relação ao veículo; entretanto, a retenção das mesmas na pele foi inferior ao veículo etanólico
Nanopartículas lipídicas	Fosfatidilcolina (lecitina)	150 a 300 nm	Nanopartículas contendo minoxidil, atóxicas, bem toleradas. Não foram realizados testes <i>in vivo</i>

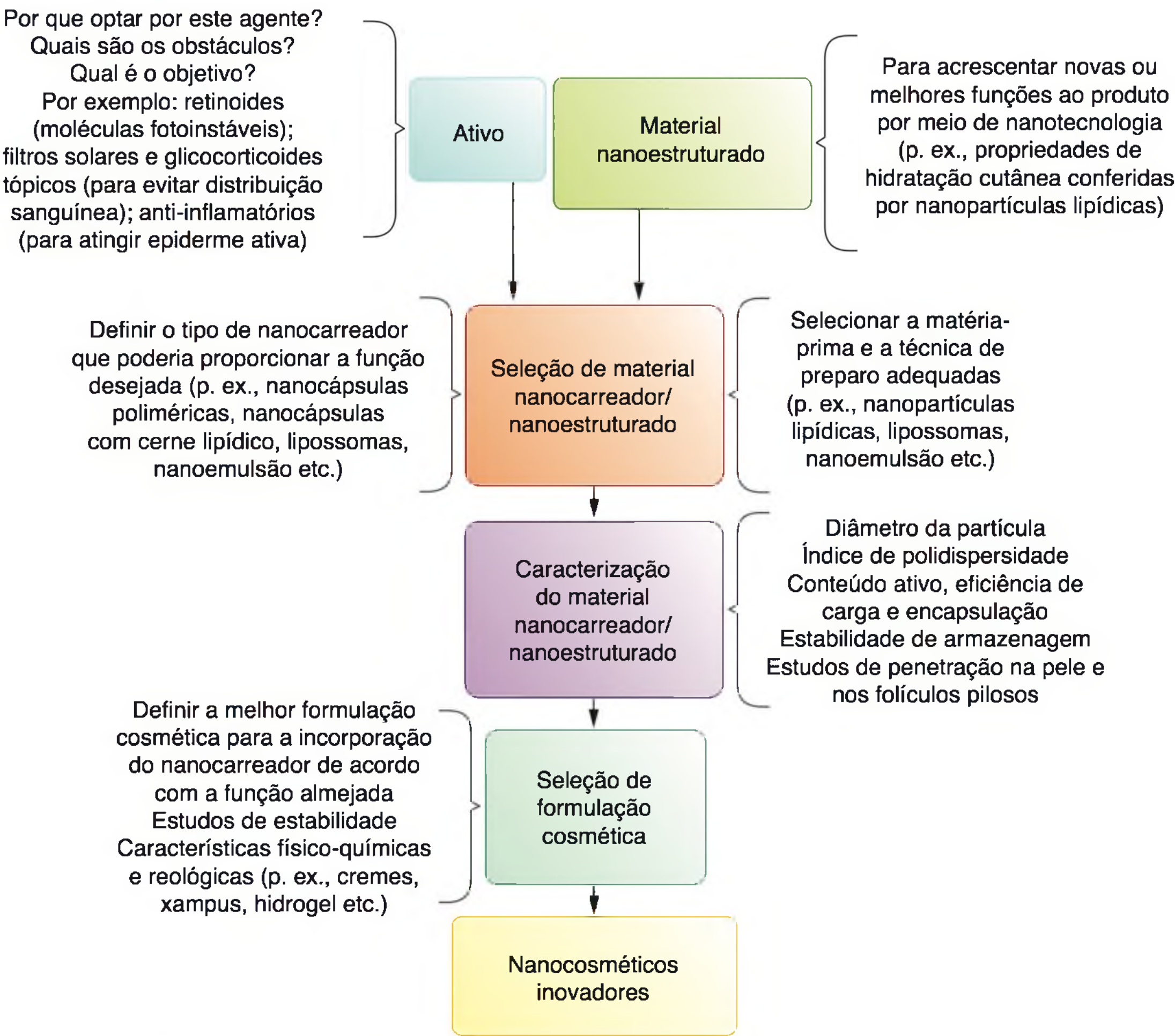


Figura 43.4 Base racional para elaborar um cosmecêutico com base em uma formulação nanotecnológica.

► Conclusão

Atualmente, o uso de nanotecnologia em cosmecêuticos é uma realidade, e, a cada dia, novas aplicações promissoras são propostas. A pele e os cabelos são os principais alvos da aplicação de nanopartículas, que, por sua vez, podem ser de

vários tipos, tamanhos e preparadas com diferentes materiais. Essas diferenças levam a propriedades específicas que podem ser exploradas de acordo com o tipo de formulação cosmética pretendida. As principais nanopartículas estudadas são aquelas preparadas com matérias-primas biodegradáveis e/ou biocompatíveis solúveis, como polímeros e lipídios, e estruturadas como

nanocápsulas, nanopartículas, lipossomas e nanoemulsões. São partículas altamente seguras, cujas aplicações de baseiam principalmente na suas capacidades carreadoras de substâncias, proporcionando uma entrega modulada. Essas partículas também apresentam a propriedade de compartimentalizar a substância carreada, protegendo-a de eventuais fatores de aceleração de sua degradação, como luz, água e oxigênio. A grande área superficial das nanopartículas faz com que seu poder de recobrimento de superfícies seja ímpar e explique muitas das suas vantagens, como, por exemplo, a distribuição homogênea da substância e a elevada aderência do produto. A Figura 43.4 apresenta um fluxograma que sistematiza as etapas essenciais no desenvolvimento de um nanocosmético.

A nanoencapsulação de substâncias como retinoides, antioxidantes e filtros solares tem sido extensivamente estudada, comprovando as vantagens apregoadas para as nanopartículas citadas anteriormente. Em relação às partículas insolúveis, como os óxidos metálicos nanomizados e os fulerenos, que são partículas não biodegradáveis, as propriedades decorrentes do tamanho de partícula submicrométrico também existem. Por outro lado, ainda há controvérsias em relação ao seu poder de permeação através da pele e do folículo piloso.

Do ponto de vista farmacêutico, as nanopartículas são apresentadas na forma de suspensões aquosas. Esta característica oferece uma gama de aplicações cosméticas e dermatológicas abrangente, pois as nanopartículas podem ser empregadas como insumos intermediários para a fabricação de diversos produtos finais, como cremes, géis, fotoprotetores, xampus, condicionadores, perfumes, desodorantes, ou, ainda, maquiagens.

► Bibliografia

- Agrawal I, Petkar KC, Sawant KK. Development, evaluation and clinical studies of Acitretin loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis. *Int J Pharm*. 2010; 401:93-102.
- Alvarez-Román R. et al. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001; 52:191-195.
- Alves MP, Scarrone AL, Santos M, Pohlmann AR, Guterres SS. *Int J Pharm*. 2007; 341:215-220.
- Barratt G. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2003; 560: 21-37.
- Beck RCR, Guterres SS, Pohlmann AR (Ed). *Nanocosmetics and nanomedicines: new approaches for skin care*. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. 2011. 360 p.
- Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56:675-711.
- Fang J-Y, Fang C-L, Liu C-H, Su Y-H. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: SLN versus NLC. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70: 633-640.
- Fessi H et al. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989; 55 :R1-R4.
- Fronza T et al. *Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios*. Porto Alegre: Editoração e impressão: Gráfica da UFRGS, 2007. v. 1
- Guterres SS et al. Nanopartículas para aplicação cutânea. In: Pohlmann AR, Petter CO, Balzaretto N, Guterres SS (Org.). *Tópicos em nanociência e nanotecnologia*. Porto Alegre: UFRGS Editora, 2008. p. 47-65.
- Guterres SS et al. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules for cutaneous applications. *Drug Target Insights*. 2007; 2:147-157.
- Jäger A et al. Physico-chemical characterization of nanocapsule polymeric wall using fluorescent benzazole probes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 338:297-305.
- Jain B, Singh B, Katare OP, Vyas SP. Development and characterization of minoxidil-loaded liposomal system for delivery to pilosebaceous units. *Journal of Liposome Research*. 2010; 20:105-14.
- Jiménez MM et al. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 272:45-55.
- Kiss B, Bíró T, Czifra G et al. Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Experimental Dermatology*. 2008; 17:659-67.
- Kwon TK, Kim JC. In vitro skin permeation of monoolein nanoparticles containing hydroxypropyl β -cyclodextrin/minoxidil complex. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010; 392:268-73.
- Lee W-C, Tasi T-H. Preparation and characterization of liposomal coenzyme Q10 for in vivo topical application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010; 395:78-83.
- Liu J et al. Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 328:191-5.
- Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 47:165-96.
- Müller RH et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002; 54:S131-S155.
- Padois K, Pirot F, Falson F. Patent Numbers FR2943545-A1; WO2010112749-A1.
- Paese K, Jäger A, Poletto FS et al. Semisolid formulation containing a nano-encapsulated sunscreen: effectiveness, in vitro photostability and immune response. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2009; 5:1-7.
- Pardeike J, Schwabe K, Müller RH. Influence of nanostructured lipid carriers (NLC) on the physical properties of the Cutanova Nanorepair Q10 cream and the in vivo skin hydration effect. *Int J Pharm*. 2010; 396:166-73.
- Pohlmann AR et al. Structural model of polymeric nanospheres containing indomethacin ethyl ester and in vivo antiedematogenic activity. *International Journal of Nanotechnology*. 2007; 4:454-66.
- Schaffazick SR et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*. 2003; 26:726-37.
- Senyigit T, Sonvico F, Barbieri S et al. Lecithin/chitosan nanoparticles of clobetasol-17-propionate capable of accumulation in pig skin. *Journal of Controlled Release*. 2010; 142:368-73.
- Shah KA et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 345:163-71.
- Shim J, Kang HS, Park WS et al. Transdermal delivery of minoxidil with block copolymer nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2004; 97:477-84.
- Silva AC, Santos D, Ferreira DC et al. Minoxidil-loaded nanostructured lipid carriers (NLC): characterization and rheological behaviour of topical formulations. *Pharmazie*. 2009; 64:177-82.
- Teixeira Z, Zsncchetta B, Melo BAG, Oliveira LL, Santana MH, Peredes-Gamero EJ, Justo GZ, Nader HB, Guterres SS, Duran N. Colloids and surfaces B. *Biointerfaces*. 2010; 81:374-80.
- Wakefield G, Green M, Lipscomb S, Flutter B. Modified titania nanomaterials for sunscreen applications – reducing free radical generation and DNA damage. *Materials Science and Technology*. 2004; 20:985-8.
- Weiss-Angeli V et al. Nanocapsules of octyl methoxycinnamate containing quercetin delayed the photodegradation of both components under ultraviolet A radiation. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2008; 4:1-10.
- Weiss-Angeli V, Bourgeois S, Pelletier J et al. Development of an original method to study the drug release from polymeric nanoparticles. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009; 62:35-45.
- Wissing SA, Müller RH. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*. 2003; 254(1):65-8.
- Wissing SA, Müller RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreen: in vitro release and in vivo skin penetration. *Journal of Controlled Release*. 2002; 81:225-33.
- Yang D, Pornpattananangkul D, Nakatsuji T et al. The antimicrobial activity of liposomal lauric acids against *Propionibacterium acnes*. *Biomaterials*. 2009; 30:6035-40.
- Zhao Y, Brown MB, Jones SA. The effects of particle properties on nanoparticle drug retention and release in dynamic minoxidil foams. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010; 383:277-84.



Água Termal

Sophie Seite

André Rougier

- Introdução, 438
- Composição das fontes de água termal e suas propriedades químicas e físicas, 438
- Conclusão, 441
- Bibliografia, 441

► Introdução

O uso curativo da água termal é descrito desde a época do antigo Império Romano. A conexão entre as fontes de água termal e os fenômenos vulcânicos sempre foi clara, e as características e a temperatura da água estão relacionadas com a estrutura geológica do solo.

As fontes de água termal são exploradas em muitos países; na França, por exemplo, existem mais de 1.200. As fontes de água termal são, em geral, classificadas em cinco categorias principais (bicarbonato, sulfato, sulfeto, cloreto e oligoelementos) e podem ser frias (abaixo de 20°C), temperadas (entre 20 e 30°C) ou quentes (até aproximadamente 100°C). Há doze orientações terapêuticas para essas fontes; entretanto, o uso curativo era totalmente empírico, e, durante anos, os médicos duvidaram de seu valor terapêutico.

Métodos científicos modernos eram necessários para avaliar com precisão as propriedades biológicas dessas águas e os benefícios terapêuticos para os pacientes. Por causa de considerações de natureza prática, pouquíssimos cientistas investiram nessa pesquisa. Graças à pesquisa privada, existe atualmente literatura científica sobre algumas fontes de água termal para justificar seu amplo uso terapêutico no século 21.

► Composição das fontes de água termal e suas propriedades químicas e físicas

As características químicas e físicas das águas minerais dependem da natureza do material geológico atravessado pelas águas subterrâneas. Entre os minerais solúveis comumente encontrados estão: cálcio (Ca^{++}), bicarbonato (CO_3H^-), silicatos, compostos de ferro, sais de sódio e magnésio, enxofre e metais. Oligoelementos, como selênio, assim como a pureza e o pH são parâmetros muito importantes que devem ser levados em consideração.

Há várias fontes naturais de água termal. Os estudos da La Roche-Posay® (LRP-TSW), por exemplo, tornaram possível que os cientistas descobrissem que a água termal é o resultado da mistura de água da chuva que atravessava muito lentamente as rochas ricas em calcário e selênio do período Turoniano (cretáceo da era Mesozoica) localizadas em areias do período Cenomaniano. A composição da LRP-TSW é apresentada na Tabela 44.1.

O selênio (Se) é um dos elementos importantes da água termal, sendo encontrado, por exemplo, na LRP-TSW. Os sais de selênio, quando em grandes quantidades, são tóxicos, mas traços desse elemento são necessários para a função celular, formando o centro ativo das enzimas glutathiona peroxidase e tioredoxina redutase (que reduzem indiretamente determinadas moléculas oxidadas) e três conhecidas enzimas desiodinases (que convertem um hormônio tireóideo em outro). Intrinsecamente suas principais propriedades são o “sequestro” de radicais livres, o efeito anti-inflamatório e a proteção contra metais pesados tóxicos.

O teor mineral das fontes de água termal interfere em suas propriedades sensoriais e participa no conforto proporcionado à pele. A sensação física de frescor proporcionada pelas águas termais não está relacionada com seu teor de minerais; a mag-

Tabela 44.1

Análise físico-química da LRP-TSW.

pH	7	Silicato	31,6 mg/ℓ
Temperatura	13°C	Magnésio	4,4 mg/ℓ
Resistência	1.540 Ω	Estrôncio	0,3 mg/ℓ
Resíduos secos	595 mg/ℓ	Selênio	0,053 mg/ℓ
Bicarbonatos	387 mg/ℓ	Zinco	< 0,005 mg/ℓ
Cálcio	149 mg/ℓ	Carvão	< 0,005 mg/ℓ

nitude da maciez, a suavidade e o conforto da pele são maiores quando as fontes de água termal apresentam concentrações menores de sais minerais (ou seja, < 1 g/ℓ). Essas propriedades são cruciais para os portadores de dermatoses crônicas, como, por exemplo, dermatite atópica e psoríase (frequentemente associadas a ressecamento e prurido cutâneos).

As fontes de água termal são usadas há muito tempo no tratamento de doenças cutâneas de natureza inflamatória, contudo, esse uso era, sobretudo, empírico. Desde então, pesquisas dispendiosas foram realizadas com o propósito de compreender o mecanismo de ação das fontes de água termal (e de seus ingredientes) e investigar com precisão os benefícios clínicos oferecidos aos pacientes.

■ Propriedades biológicas das fontes de água termal

As propriedades biológicas das fontes de água termal foram, inicialmente, obtidas por meio de estudos *in vitro* e estão descritas a seguir.

Propriedades contra radicais livres

Dentre os principais agravos oxidativos estão: a redução da sobrevida celular, o aumento da peroxidação dos lipídios das membranas celulares e a modificação da atividade da Se-glutathiona peroxidase (Se-GSH.Px).

Os fibroblastos da pele humana cultivados em três meios diferentes (meio I ou controle com água desmineralizada; meio II com água desmineralizada suplementada com Se na mesma concentração que na LRP-TSW e meio III reconstituído com LRP-TSW, rica em Se, em vez de água desmineralizada) não apresentam a mesma resistência ao estresse induzido por exposição à luz UVB (0,2 J/cm² durante 3 dias consecutivos) ou peróxido de hidrogênio (H_2O_2 1,5 × 10⁻⁴ M). Maior resistência associada a maior sobrevida das células foi constatada nas células cultivadas no meio III em comparação com as células cultivadas no meio I, após estresse oxidativo (H_2O_2) e, sobretudo, depois de exposição à luz UVB. É interessante mencionar que as atividades de GSH.Px e SOD são maiores nos fibroblastos cultivados em meio que contém LRP-TSW (meio III) do que nos fibroblastos cultivados em outros meios. LRP-TSW também contém Cu e Zn, portanto, isso explica em parte os efeitos benéficos observados, visto que a maior parte da atividade da SOD na pele é consequente a Cu Zn SOD.

Além disso, queratinócitos humanos cultivados em meio com água de fonte termal rica em Se apresentaram, depois de exposição a doses crescentes de UVB (50 a 200 mJ/cm²), maior resistência e maior sobrevida celular (a dose de UVB necessária para destruir 50% das células (IC50) é 80 ± 13 vs. 150 ± 33 mJ/cm²) combinada com redução (por um fator de

2) da liberação da citocina IL-1α em comparação com células cultivadas em meio com água desmineralizada.

O efeito do selênio na peroxidação de lipídios também foi estudado em fibroblastos da pele humana cultivados. Imediatamente após a exposição à luz UVA (365 nm, 36 J/cm²), foi detectada diminuição do teor de lipoperóxidos no sobrenadante da cultura de células via quantificação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, um índice de peroxidação de lipídios e estresse oxidativo). Uma redução de, respectivamente, 1,8 e 1,7 foi constatada se as células fossem cultivadas em um meio contendo soro a 2% de feto de bezerro e suplementado com Se (meio II) ou com LRP-TSW (meio III) em comparação com o meio de controle com água desmineralizada (meio I). A atividade de Se-GSH.Px (Tabela 44.2) e a viabilidade celular também são substancialmente aumentadas.

Propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias

Já foi estudado o efeito de água termal rica em Se sobre a capacidade migratória e estimuladora das células de Langerhans (CL) da epiderme humana sensibilizadas com ácido trinitrobenzenossulfônico (TNBS, 5 mM). Sem influenciar a viabilidade celular, o número de CL migratórias cultivadas em um meio reconstituído com água termal rica em Se foi significativamente menor do que em um meio com água desmineralizada (índice de migração relativo [IMR] = número de CL migratórias em meio com LRP-TSW/número de CL migratórias em meio controle = 0,5 ± 0,3 [média de doadores]). Foi observada infrarregulação significativa de HLA-DR (-25%) e de algumas moléculas coestimuladoras, expressadas na superfície das CL, tais como B7-2 (-35%) e ICAM-1 (-25%), após 3 dias de cultura em meio contendo água termal rica em Se em comparação com o controle. É digno de nota mencionar que essas moléculas participam na iniciação da cascata de transdução de sinal, resultando em proliferação de linfócitos T. Todavia, quando acrescida a uma cultura mista de linfócitos e células epidérmicas, água termal rica em Se não

afetou a atividade aloestimuladora das células de Langerhans humanas.

Efeitos moduladores dos diferentes meios de cultura contendo sais de selênio (Se) ou estrôncio (Sr), assim como LRP-TSW, foram avaliados a partir de um modelo de pele normal ou inflamatória reconstruída (usando biopsias de pele saudável ou com dermatite atópica) na produção de citocinas inflamatórias cutâneas (IL-1α, IL-6 e TNF-α). Independentemente do meio, depois de 10 dias de cultura, a produção dessas três citocinas, determinada por ELISA (ensaio imunoenzimático), foi menor na pele inflamatória reconstruída do que no controle (Figura 44.1). A combinação de ELISA e técnicas imunohistoquímicas mostrou um efeito inibidor seletivo dos sais de selênio na produção de IL-1α. Esse efeito foi menos evidente com os sais de Sr (Figura 44.1A). Já no caso do TNF-α, o efeito inibidor foi maior com os sais de Sr (Figura 44.1C). Todavia, o efeito modulador mais importante dos sais de Se e Sr foi a redução da produção de IL-6, tanto no nível intracelular quanto no extracelular (Figura 44.1B).

Além disso, já foram bastante avaliadas as propriedades biológicas das águas termais por meio de estudos *in vivo*.

Propriedades anticarcinogênicas

Ao comparar um grupo não tratado (grupo 1) com um grupo tratado com creme à base de água desmineralizada (grupo 2), foi observada uma grande redução do número de tumores de pele induzidos por UVB associados a um período aumentado de demora antes do aparecimento do primeiro tumor em um grupo tratado com um creme contendo água termal rica em Se (grupo 3) antes de exposição crônica a UVB (Figura 44.2A e B). No grupo 1, a formação de malonedialdeído (MDA, um indicador de peroxidação de lipídios) foi multiplicada por um fator 2 depois de 11 semanas de exposição a UVB, sem alterações significativas da atividade de Se-GSH.Px. No grupo 3, alguma formação de MDA foi constatada durante as 25 semanas de exposição a UVB e aumento significativo da atividade de Se-GSH.Px foi observado.

Propriedades anti-inflamatórias em seres humanos

O sulfato sódico de laurila (SLS) é um agente irritativo bem conhecido. Foi observado aumento do fluxo sanguíneo cutâneo (por meio de *laser doppler velocimetry*) quando SLS foi aplicado a 0,75% em condições oclusivas durante 24 h na superfície ventral do antebraço de 10 voluntários. Esse aumento do fluxo sanguíneo cutâneo foi reduzido em 46% (p < 0,001 *versus* áreas não tratadas) quando voluntários foram pré-tratados com um gel que continha água termal rica em Se, 2 vezes/dia, durante 4 dias antes da exposição a SLS, enquanto uma redução de apenas 15% foi observada em áreas pré-tratadas com um gel que continha água desmineralizada.

Efeitos protetores contra a lesão cutânea induzida por UVB em seres humanos

Um estudo randomizado duplo-cego foi realizado em 10 voluntários (homens e mulheres) com pele dos tipos II e III, visando avaliar o efeito protetor de um creme à base de água termal rica em Se *versus* o mesmo creme à base de água desmineralizada, na proteção à formação de células de queimadura solar (SBC) e eritema induzido por UVB. Os cremes foram aplicados 1 vez/dia (2 mg/cm²), durante 7 dias, em áreas de 10 × 10 cm. Após a determinação individual da MED, todas as áreas foram expostas a doses crescentes de luz UVB (MED

Tabela 44.2 Efeito do selênio e da LRP-TSW na peroxidação de lipídios e a ação de Se-GSH.Px nos fibroblastos da pele humana exposta aos raios UVA.		
	TBARS (nmol/mg)	Se-GSH.Px (mU/mg)
Doador 1		
– Meio I	3,06 ± 0,23	10,5 ± 2,1
– Meio II	1,40 ± 0,01*	46,8 ± 1,6*
– Meio III	1,10 ± 1,9*	48,2 ± 1,9*
Doador 2		
– Meio I	1,30 ± 0,02	29,8 ± 1,4
– Meio II	0,89 ± 0,09*	39,8 ± 0,9*
– Meio III	1,09 ± 0,02*	41,7 ± 2,9*
Doador 3		
– Meio I	3,06 ± 0,05	12,3 ± 1,6
– Meio II	1,70 ± 0,09*	45,0 ± 2,1
– Meio III	2,09 ± 0,14*	45,8 ± 1,6*

*p < 0,05 *versus* meio I.
Os dados foram normalizados para o teor de proteína celular e são a média ± DP de medidas triplas de cada doador. TBARS foram determinadas no sobrenadante após exposição a UVA. Os dados de cada doador foram determinados na mesma cultura de células.

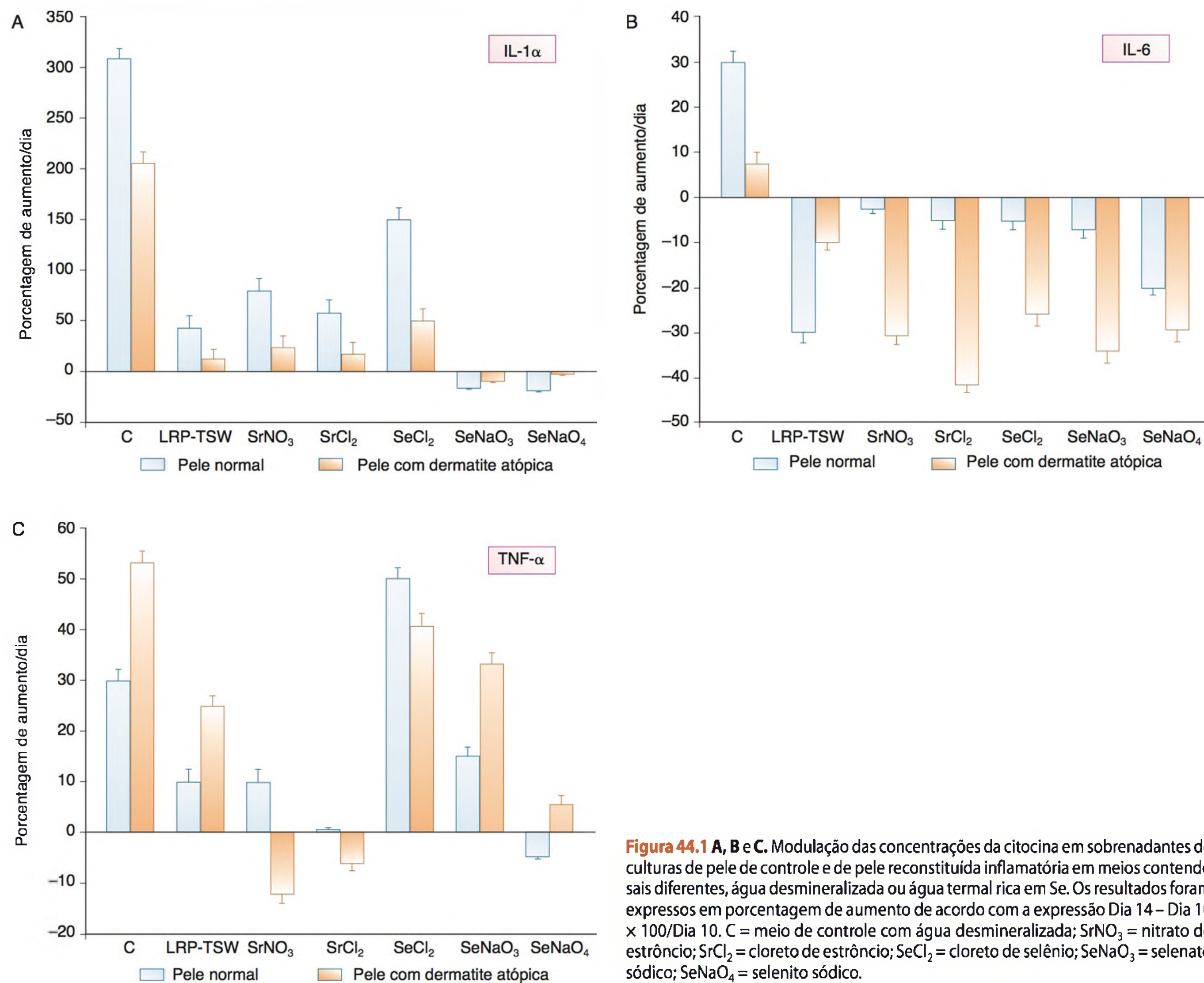


Figura 44.1 A, B e C. Modulação das concentrações da citocina em sobrenadantes de culturas de pele de controle e de pele reconstituída inflamatória em meios contendo sais diferentes, água desmineralizada ou água termal rica em Se. Os resultados foram expressos em porcentagem de aumento de acordo com a expressão Dia 14 – Dia 10 \times 100/Dia 10. C = meio de controle com água desmineralizada; SrNO₃ = nitrato de estrôncio; SrCl₂ = cloreto de estrôncio; SeCl₂ = cloreto de selênio; SeNaO₃ = selenato sódico; SeNaO₄ = selenito sódico.

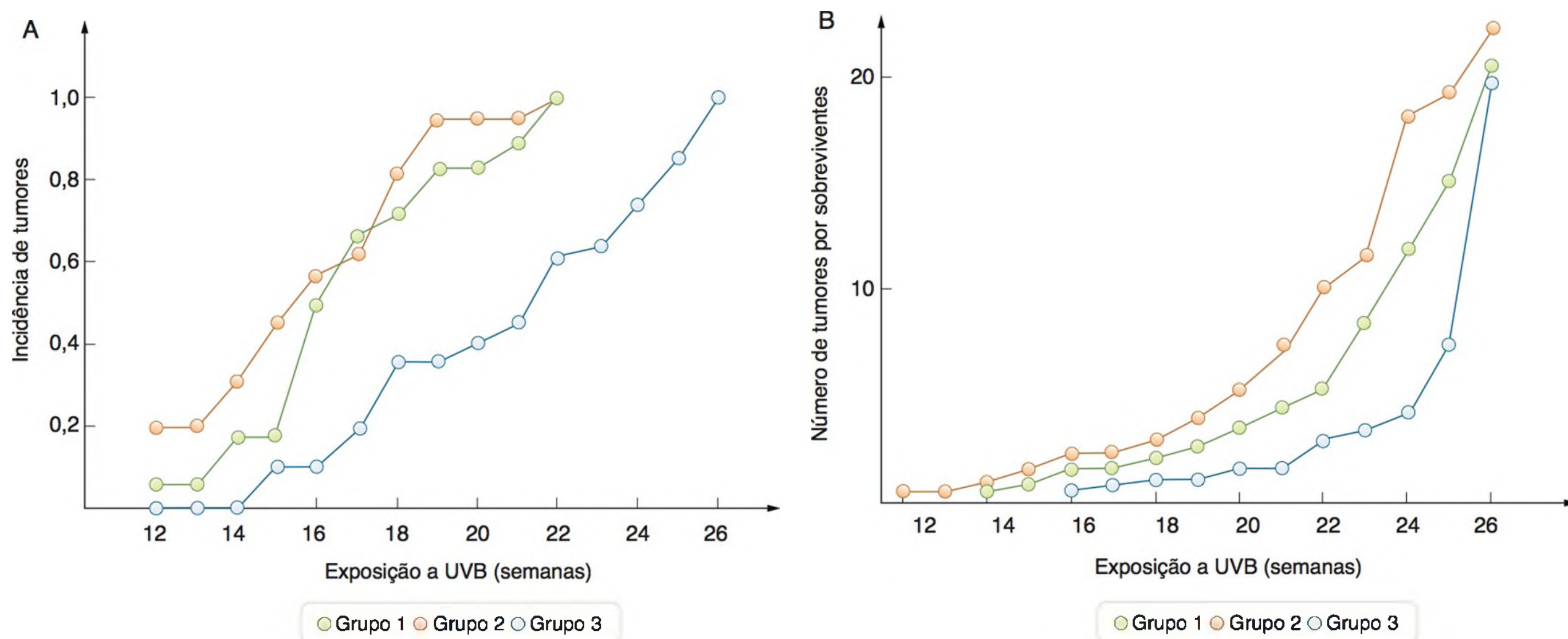


Figura 44.2 Efeito protetor de LRP-TSW na incidência de tumores de pele (A) e no número de tumores por sobreviventes (B), após exposições repetitivas a UVB.

individual variando de 0,76 a 1,69 MED, com uma progressão de 1,25) e, 24 h depois, avaliação colorimétrica de vermelhidão/eritema (a^*) foi realizada em cada área; biopsias foram realizadas para contagem de SBC em cortes finos de parafina após coloração com hematoxilina-eosina.

Nem o creme com água termal rica em Se ou a água desmineralizada proporcionaram proteção significativa contra o eritema; contudo, o número de SBC/cm² da epiderme foi significativamente reduzido ($p = 0,04$) por isodose recebida em áreas pré-tratadas com o creme que continha água termal rica em Se *versus* o mesmo creme que continha água desmineralizada.

■ Propriedades terapêuticas da água termal

Já foram descritos muitos usos terapêuticos clínicos das fontes de água termal, inclusive em doenças inflamatórias crônicas como dermatite atópica (eczema) e psoríase, mas também em cicatrização de feridas, cicatrizes de queimadura, prurido e outras dermatoses como rosácea ou ictiose.

Psoríase vulgar

Um estudo clínico foi realizado com 92 pacientes que apresentavam placas moderadas de psoríase durante hidroterapia (balneoterapia) em centro de tratamento com água termal rica em Se. O tratamento incluiu balneoterapia, todos os dias, durante 3 semanas, com banho de chuveiro filiforme com pressão elevada (15 bars durante 4 min), se necessário, com pressurização com baixa pressão nas lesões faciais durante 5 min, e banho de imersão a 35°C durante 20 min. Os pacientes também ingeriram um litro de água termal rica em Se por dia. Os parâmetros de avaliação incluíram avaliação clínica usando o índice de gravidade por área de psoríase (PASI) e os níveis plasmáticos de Se. Depois de 3 semanas, o PASI foi reduzido em 47% \pm 4% (de 5,5 \pm 0,5 para 2,9 \pm 0,3, $p < 0,001$). É interessante mencionar que, em 8% dos pacientes, as lesões desapareceram por completo e, em 48%, as lesões melhoraram mais de 50%. Os homens responderam bem melhor que as mulheres ($p < 0,01$). Antes da balneoterapia, os níveis plasmáticos médios de determinados pacientes com psoríase foram significativamente mais baixos (77,1 \pm 2,1 mg/ℓ) do que os da população saudável de controle (100 \pm 4 mg/ℓ). Ao final da balneoterapia, foi encontrado um aumento significativo dos níveis plasmáticos médios de Se (90,4 \pm 2,7 mg/ℓ, $p < 0,01$) correlacionado com a redução do PASI (4) (RS = 0,31, $p < 0,01$).

Cicatrizes

O tratamento das cicatrizes é uma indicação reconhecida em centro de tratamento com água termal rica em Se: a terapia com água termal induz aceleração da regeneração, “amolece” o tegumento e alivia o prurido e a dor vasomotora. Soupre *et al.* (dados não publicados) descreveram dois casos que mostraram o valor do *spray* de água termal rica em Se no tratamento de cicatrizes após cirurgia plástica pediátrica, demonstrando que essa terapia reduziu o aspecto inflamatório das cicatrizes, aliviou o prurido, facilitou a retirada das crostas e evitou a formação de novas crostas, bem como possibilitou a limpeza atraumática das cicatrizes e evitou infecções induzidas por lavagem frequente.

Blefarite não infecciosa

A blefarite é uma das doenças oculares mais frequentes, induzindo inflamação da borda palpebral. Um estudo avaliou o efeito terapêutico de água termal rica em Se *versus* uma solu-

ção isotônica a 0,1% de sulfato de zinco. Dois grupos de 30 e 29 voluntários com blefarite seborreica e/ou blefarite anterior e/ou blefarite posterior com irritação conjuntiva foram incluídos nesse estudo. Durante 4 semanas, as duas soluções foram aplicadas 2 vezes/dia nos olhos direito e esquerdo com uma compressa. Os pacientes apresentaram tolerância muito boa à aplicação da água termal rica em Se e de solução com sulfato de zinco sem sinais funcionais de irritação, sem irritação potencial da conjuntiva e da córnea, com redução da acidez do pH lacrimal e preservação da camada lipídica lacrimal. As duas soluções também reduziram o ciclo patogênico com redução dos lipídios da borda palpebral, diminuição do diâmetro do orifício das glândulas meibomianas e preservação da flora saprófita conjuntival.

► Conclusão

Como já mencionado, a água termal é utilizada há muitos anos em *spas* ou espargida na pele, apresentando resultados muito bons em pacientes com doenças inflamatórias crônicas da pele, por exemplo. Recentemente, algumas publicações elucidaram os mecanismos de ação da água termal. Já foi constatado que água termal rica em Se apresenta ação protetora contra os efeitos deletérios em curto e longo prazos das espécies reativas de oxigênio induzidos, por exemplo, por exposição à luz ultravioleta (ou seja, efeitos antioxidantes, imunomoduladores e anticarcinogênicos). Todavia, existe também um potencial anti-inflamatório e anti-irritativo. Uma grande pesquisa de amplo espectro foi realizada por algumas empresas, proporcionando uma boa base racional fundamentada no “conceito de medicina baseada em evidências” para a prescrição regular de água termal com o propósito de aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados justificam o uso de água termal rica em selênio como “ingrediente ativo ou cosmecêutico” em formulações tópicas.

► Bibliografia

- Bacle I, Meges S, Lauze C *et al.* Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol.* 1999; 38:784-86.
- Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C *et al.* A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol.* 2006; 155:707-13.
- Cadi R, Beani JC, Belanger S *et al.* Protective effect of a selenium-rich thermal water on UVB induced skin carcinogenesis. *Nouv Dermatol.* 1991; 10:266-72.
- Célérier P, Richard A, Litoux P, Dreno B. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Arch Dermatol Res.* 1995; 287:680-2.
- Célérier P, Richard A, Rougier A *et al.* Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. *Eur J Dermatol.* 2002; 12:LVI-LVIII.
- Delaire PL, Richard A, Dubreuil A *et al.* Enquêtes sur le service médical rendu par la dermatologie thermale. *Presse Therm Climat.* 2003; 140:145-53.
- Farpour B, McClellan KA. Diagnosis and management of chronic blepharokerato-conjunctivitis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001; 38:207-12.
- Moysan A, Marquis I, Gaboriau F *et al.* Ultraviolet A-induced lipid peroxidation and antioxidant defense systems in cultured human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1993; 100:692-8.

- Moysan A, Morlière P, Marquis I *et al.* Effect of selenium on UVA-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Skin Pharmacol.* 1995; 8:139-48.
- Pinton J, Friden H, Kettaneh-Wold N *et al.* Clinical and biological effects of balneotherapy with selenium-rich spa water in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995; 133:329-47.
- Richard A, Moyal D, Rougier A, Cesarini JP. Protective effect of La Roche-Posay TSWs on UVB-induced photodamages in man. *CARD Congress.* 1995.
- Richard MJ, Guiraud P, Arnaud J *et al.* Antioxidizing power of a selenious mineral water upon cutaneous diploid human fibroblasts. *Nouv Dermatol.* 1990; 9:1-7.
- Rougier A, Richard A. Preventing effect of a selenium-rich TSWs on UV and chemically induced dermatitis. *IFSCC Congress.* 1995.
- Rougier A, Richard A, Roguet R *et al.* Preventing effect of a selenium-rich TSWs against cell damages induced by UV light. *IFSCC Congress.* 1995.
- Sore G, Rougier A, Richard A, Péricoi M. Ocular tolerance and efficiency of two solutions applied on no-infectious blepharitis. *Eur J Dermatol.* 2002; 12:LXII-LXIV.
- Staquet MJ, Peguet-Navarro J, Latourre F *et al.* *In vitro* effects of a spa water on the migratory and stimulatory capacities of human epidermal Langerhans cells. *Eur J Dermatol.* 1997; 7:339-42.
- Wollenberg A, Richard A, Bieber T. *In vitro* effect of the TSWs from La Roche-Posay on the stimulatory capacity of epidermal Langerhans cells. *Eur J Dermatol.* 1992; 2:128-9.

Vitaminas Tópicas

Mônica Manela-Azulay

Maria Claudia Almeida Issa

- Introdução, 444
- Vitamina A, 444
- Vitamina B, 445
- Pantenol, 446
- Vitamina C, 446
- Vitamina E, 448
- Vitamina K, 449
- Conclusão, 449
- Bibliografia, 449

► **Introdução**

Vitaminas são compostos essenciais para várias funções do organismo humano. Algumas podem ser sintetizadas, mas outras precisam ser obtidas por meio de uma dieta adequada. Evidências científicas mostram que determinadas vitaminas são úteis na prevenção e no tratamento tópico do fotoenvelhecimento, fazendo parte de um sistema de antioxidantes que protegem a pele do estresse oxidativo.

Há um interesse crescente no uso de antioxidantes naturais, como vitaminas, para ajudar a restaurar a atividade cutânea.

As vitaminas tópicas A, C, E, B₃ têm propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias potentes, mas, para alcançar a máxima eficácia, os produtos devem ser apresentados em formulações adequadas. Os produtos que contêm alfatocoferol (vitamina E), ácido L-ascórbico (vitamina C), retinol (vitamina A) e niacinamida (vitamina B₃) são eficazes no tratamento do fotoenvelhecimento.

Vários estudos apontam para a importância dos antioxidantes tópicos como agentes de proteção da pele contra os malefícios causados pela radiação ultravioleta. Essa ação de proteção só acontece quando esses ativos são utilizados antes da exposição solar, especialmente de modo rotineiro. Quando o antioxidante tópico é iniciado somente após a exposição à radiação UV, não se pode evitar as lesões fotoinduzidas, como morte celular e produção de radicais livres, nem que esses danos sejam parcialmente combatidos.

Esses compostos também são efetivos no tratamento de dermatoses inflamatórias, acne e problemas de pigmentação e cicatrização. Há evidências emergentes de que as combinações de vitaminas exercem efeitos aditivos, que proporcio-

nam maior eficácia em comparação com os compostos individuais.

Os dados encontrados na literatura são substanciais, e as vitaminas citadas apresentam benefícios à pele, que incluem efeitos fotoprotetores (diminuem radicais livres e *sunburns cells*), melhora das manifestações clínicas do fotoenvelhecimento e resultados interessantes em algumas dermatoses inflamatórias.

Apesar de essas vitaminas apresentarem boa atividade individualmente, a associação e a combinação delas potencializam os resultados nas indicações mencionadas. Embora regulados pela FDA (Food and Drug Administration) nos EUA, os ingredientes ativos dos cosmecêuticos podem causar efeitos adversos, indesejáveis ao paciente.

É crescente a procura por esses produtos, e cabe ao dermatologista conhecer suas propriedades farmacológicas e sua verdadeira capacidade de induzir mudanças na pele. Para isso, torna-se necessário avaliar a forma de apresentação do agente biologicamente ativo no produto, sua concentração, estabilidade e sua capacidade de penetração na pele.

Neste capítulo, são abordadas as vitaminas com poder cosmecêutico estabelecido, entre elas as vitaminas A, B₃, B₅ (pantenol), C, E e K (Tabela 45.1).

► **Vitamina A**

■ **Conceito**

A epiderme humana contém quantidade significativa de vitamina A (*all-trans*-retinol), enzimas responsáveis pela sua metabolização, receptores nucleares e todo um complexo sis-

Tabela 45.1 Resumo das vitaminas de uso tópico e seus mecanismos de ação.

Tipo	Apresentação	Mecanismo de ação
A	Retinol (0,3 a 1%) Retinaldeído (0,05%) Ésteres de retinil Tretinoína (0,01 a 0,1%)	Aumento da proliferação e diferenciação epidérmicas Aumento da produção de MEC
B ₃ ou nicotinamida	Niacinamida (ou nicotinamida 5%) Ácido nicotínico	Antioxidante/anti-inflamatório Melhora a barreira cutânea Redução de sebo Melhora a textura Redução de eritema/pigmentação Aumento do colágeno
B ₅ ou pantenol	Pantotenol Pantenil álcool Dexpantenol	Hidratação Melhora a textura e a elasticidade Anti-inflamatório e antipruriginoso
Vitamina C	Ácido ascórbico (5 a 10%) Fosfato de ascorbila Palmitato de ascorbila Ascorbila glucoside	Antioxidante Despigmentante Anti-inflamatório Aumenta a produção de colágeno
Vitamina E	Alfatocoferol (não esterificado) Acetatos sintéticos Succinatos sintéticos	Diminuição do estresse oxidativo pela radiação UV (diminuição de eritema/edema)
Vitamina K	Filoquinona ou fitomenadiona ou fitonadiona a 5% (K ₁) Menaquinona (K ₂) Menadiona (K ₃)	Faltam relatos da ação tópica na literatura

tema que pode ser desestruturado pela irradiação ultravioleta A e B (UVA e UVB). O mecanismo de atuação da irradiação UV pode levar à deficiência dessa vitamina na pele.

A vitamina A não pode ser sintetizada e é obtida por meio de dieta, de fontes animal (retinoides) e vegetal (carotenoides). No corpo, uma pequena porcentagem do retinol é transformada em sua forma ativa (tretinoína), passando por uma forma intermediária, o retinaldeído.

A maioria do retinol é convertida em éster de retinil, sua forma de depósito. Os retinoides são derivados (naturais ou sintéticos) da vitamina A. São utilizados em produtos cosmecêuticos, e a sua forma ativa, o ácido retinoico, necessita de prescrição médica. Das diversas categorias dos produtos cosmecêuticos, a vitamina A é a mais descrita na literatura, e inúmeros estudos comprovam sua eficácia no tratamento de envelhecimento cutâneo, acne e muitas outras dermatoses.

■ Formas de apresentação

Alguns derivados da vitamina A são usados cosmeticamente, em particular o retinol, o retinaldeído e os ésteres de retinil (p. ex., acetato, propionato e ésteres de palmitato de retinil). Por meio de reações enzimáticas endógenas, essas formas se convertem, ao final da reação, em ácido transretinoico, que é a forma funcional, ativa, da vitamina A na pele.

Essas apresentações (retinol, retinaldeído e ésteres de retinil) podem ser utilizadas em produtos cosmecêuticos. Entretanto, como não são biologicamente ativas, até que a conversão enzimática ocorra, a eficácia do produto depende da forma de apresentação do retinoide, da sua concentração adequada, sua estabilidade no produto, do nível ideal de enzimas na pele e da sua capacidade de conversão em ácido retinoico.

A maioria dos estudos é realizada *in vitro* e não explica todos esses aspectos. Parece que a concentração funcional do retinol tópico varia de 0,3 a 1%, mas a maioria dos produtos cosmecêuticos do mercado contém níveis mais baixos. Alguns estudos clínicos com metodologia adequada mostram eficácia do retinol (em concentrações baixas) e propionato de retinil no tratamento de rugas e hiperpigmentação facial. O retinaldeído na concentração de 0,05% é clinicamente efetivo. O palmitato de retinol e o acetato de retinol não são considerados efetivos contra o fotodano. Os retinoides, de modo geral, são mais bem tolerados pela pele quando comparados ao ácido retinoico. O retinaldeído tem potencial irritativo semelhante ao retinol, e os ésteres de retinol são mais bem tolerados que o retinol.

A tretinoína, o ácido retinoico, pode ser utilizada em concentrações variadas (0,01 a 0,1%), e, geralmente, apresenta eficácia clínica e histológica, embora com potencial irritativo maior quando comparado a outras formas de apresentação da vitamina A.

■ Mecanismo de ação

Há vasta literatura sobre o mecanismo de ação do ácido transretinoico. A interação do ácido retinoico com os receptores nucleares possibilita a ação com sequências específicas de DNA que afetam sua transcrição, resultando tanto no aumento como na diminuição da expressão de proteínas/enzimas específicas.

Entre as várias alterações das expressões gênicas induzidas pelos retinoides, algumas são especificamente relevantes para o efeito antienvhecimento, como aquelas que levam ao espes-

samento da epiderme, pelo aumento da proliferação e diferenciação epidérmica, além de aumento da produção epidérmica de glicosaminoglicanos (GAG), proporcionando aumento da hidratação epidérmica e da produção de matriz extracelular (MEC) dérmica. Ocorre também indicação da expressão de genes de procolágeno I e III, levando ao incremento da espessura da derme.

Em adição aos efeitos estimulatórios, os retinoides também apresentam efeitos inibitórios. Por exemplo, os retinoides reduzem a produção do excesso de substância fundamental na derme fotodanificada e, também, a expressão da tirosinase, enzima-chave envolvida na produção de melanina.

■ Eficácia e indicação

A maioria das publicações sobre a eficácia dos retinoides no tratamento do envelhecimento é focada no uso tópico do ácido retinoico. Existem, porém, estudos que comprovam o efeito benéfico do retinol, retinaldeído e propionato de retinil.

Alguns trabalhos citam que o retinol tem melhor penetração cutânea do que o ácido retinoico. Acredita-se que, embora o retinol seja cerca de 20 vezes menos eficaz do que a tretinoína, possa, ainda assim, levar a bons efeitos clínicos no fotorrejuvenescimento, com discretos efeitos adversos.

Embora o ácido retinoico esteja indicado tanto no tratamento do fotodano como no da acne, o retinol, o retinaldeído e os ésteres de retinol não atuam na acne.

► Vitamina B

■ Conceito

A vitamina B faz parte de um grupo de vitaminas hidrossolúveis. A vitamina B₃ ou nicotinamida é um derivado da niacina, obtida por meio de dieta (carne, peixe, leite, ovos e nozes). Sua deficiência é um dos fatores causais da pelagra. A niacina é usada em medicina mais comumente para diminuir os níveis de colesterol.

A nicotinamida é um dos componentes mais recentes no grupo dos cosmecêuticos. É uma vitamina essencial, e seus benefícios nos cuidados da pele foram descritos recentemente. É precursora de uma família de enzimas endógenas cofatoras, especialmente a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), seu derivado fosforilado NAD (P) e suas formas reduzidas NAD (H) e NAD (PH), que apresentam propriedades antioxidantes, influenciando muitas reações enzimáticas da pele.

■ Formas de apresentação

As formas primárias de vitamina B₃ descritas em produtos cosmecêuticos incluem a niacinamida, o ácido nicotínico e os ésteres nicotinatos (nicotinato tocoferila, nicotinato miristoil e nicotinato benzila).

Suas formas potenciais que podem ser usadas em cosmecêuticos são a niacinamida (nicotinamida) e o ácido nicotínico. Alguns estudos especulam a capacidade de essas formas se converterem uma na outra *in vivo*. Existe uma desvantagem em usar o ácido nicotínico em cosmecêuticos tópicos, por seu efeito colateral de vasodilatação que resulta em *flushing* (rubor). Esse efeito não ocorre com o uso da niacinamida tópica.

■ Mecanismo de ação

A vitamina B₃ é essencial, com propriedades antioxidantes. É precursora de cofatores enzimáticos que participam em várias reações cutâneas, por isso usada em uma diversidade de produtos cosmecêuticos tópicos. Embora o exato mecanismo de ação por onde esses cofatores possam bioquimicamente atuar quando aplicados topicamente na pele não seja elucidado, vários estudos descrevem seus efeitos cosméticos e seus possíveis mecanismos.

Entre os efeitos cosméticos descritos estão:

- Melhora da barreira cutânea, diminuindo a perda de água transepidérmica, em razão do aumento da produção da barreira lipídica (aumento de ceramidas)
- Redução do tamanho dos óstios foliculares e melhora da textura, pela redução da produção de sebo
- Redução do eritema por suas propriedades anti-inflamatórias
- Melhora das rugas finas, pelo aumento da produção de colágeno e diminuição da produção excessiva de GAG na derme
- Diminuição da pigmentação, pela inibição da transferência de melanossomas ao queratinócito
- Redução da produção de sebo (efeito antiacne) e propriedades anti-inflamatórias.

■ Eficácia e indicação

Inúmeros estudos descrevem os efeitos benéficos da niacinamida tópica no tratamento da pele fotodanificada e da acne. Vale lembrar, entretanto, que sua eficácia está em torno de 1/3 a 1/5 da eficácia da tretinoína a 0,025%.

No tratamento do rejuvenescimento cutâneo, estudo com metodologia adequada, usando niacinamida a 5%, revelou redução estatisticamente significativa da pigmentação da face após 8 semanas. Alguns autores descrevem melhora da textura da pele pelo aumento da velocidade do *turnover* epidérmico, funcionando com discreta ação esfoliante. Esses achados foram descritos com uso de nicotinamida nas concentrações de 2,5% e 3,5%, com resultados estatisticamente significativos.

Também é descrita a melhora de rugas finas, manchas, eritema e elasticidade da pele da face com uso de nicotinamida a 5%, 2 vezes/dia durante 12 semanas. Além de no tratamento da pele fotodanificada, a eficácia da nicotinamida foi comparada à da clindamicina 1% gel no tratamento da acne.

► Pantenol

■ Conceito

O pantenol é um precursor do ácido pantotênico (vitamina B₅), componente da coenzima A, e tem importante função no metabolismo celular, durante a biossíntese de ácido graxos e na glicogênese. Como o pantenol é solúvel em água e higroscópico, apresenta potente ação na hidratação da pele, especialmente quando combinado com o glicerol.

■ Formas de apresentação

O pantenol ou pró-vitamina B₅ também é conhecido como pantotenol e pantenil álcool. O isômero óptico D do pantenol é chamado de dexpantenol; o D-pantenol é a sua forma ativa.

■ Mecanismo de ação

O pantenol tópico é muito bem tolerado pela face. É descrita na literatura sua função de hidratação da pele, associada à melhora da textura e da elasticidade cutânea.

Por melhorar a barreira cutânea, parece ter efeito protetor contra irritação cutânea, associado ao efeito anti-inflamatório e antipruriginoso. Pode ser usado para diminuir os efeitos irritativos de outros produtos, como, por exemplo, os retinoides da tretinoína (como eritema e descamação).

► Vitamina C

■ Conceito

A vitamina C, ou ácido L-ascórbico (AA), é hidrossolúvel e termolábil. Os seres humanos, outros primatas, bem como o cobaio, são os únicos mamíferos incapazes de sintetizar o AA. Nestes, a deficiência geneticamente determinada da gluconolactona oxidase impede a síntese do ácido L-ascórbico a partir da glicose. Mesmo com doses elevadas de suplementação oral, a vitamina C aumenta minimamente na pele, pois o tecido cutâneo recebe aproximadamente 8% da vitamina absorvida sistemicamente.

A aplicação tópica é o método de preferência para aumentar sua concentração na pele. Estudos demonstram que a concentração da vitamina C na pele é 20 a 30 vezes maior, quando utilizada topicamente, comparada à sua utilização por via oral.

À medida que a pele envelhece, a derme torna-se fina e seu conteúdo de colágeno diminui. Estas alterações são aceleradas pela exposição aos raios UV, de forma crônica. A radiação UV induz à formação de radicais livres. Por sua ação na biossíntese de colágeno e pelo seu efeito redutor de radicais livres, a possibilidade de liberar doses farmacológicas de ácido L-ascórbico via percutânea se apresenta como uma interessante e importante terapêutica.

■ Formas de apresentação

Existem muitas formas de apresentação da vitamina C. Algumas comumente usadas são o ácido ascórbico, o fosfato de ascorbila (sal de magnésio e sódio), o palmitato de ascorbila e o ascorbila-glucoside. A forma ativa da vitamina C é o ácido L-ascórbico que age como antioxidante por neutralizar espécies reativas de oxigênio produzidas pela exposição à radiação ultravioleta.

Os primeiros cosmecêuticos usaram vitamina C na sua forma ativa, e as fórmulas eram instáveis pela oxidação da vitamina com a exposição ao ar. Por isso, derivados esterificados do ácido L-ascórbico foram usados para estabilizar as formulações. O derivado mais comum é o fosfato de ascorbila magnésio e o ascorbila-6-palmitato. Estudos citam que a entrada de ácido L-ascórbico no interior da pele depende da remoção da carga iônica da molécula que ocorre em pH < 3,5.

A concentração máxima de ácido L-ascórbico para permeação cutânea é 20%, e aumento da concentração não aumenta sua absorção.

■ Mecanismo de ação

A vitamina C atua como despigmentante da pele pela sua atividade antioxidante e inibidora da tirosina. Também é des-

crito seu efeito anti-inflamatório por reduzir o eritema associado ao pós-operatório de procedimentos a *laser* (*resurfacing*).

O ácido L-ascórbico é vital para o funcionamento das células, e isto é particularmente evidente no tecido conjuntivo, durante a formação do colágeno, atuando como cofator para duas enzimas essenciais na biossíntese do colágeno. Lisil e prolil-hidroxilases catalisam a hidroxilação dos resíduos prolil e lisil nos polipeptídeos colágenos, e essas modificações pós-translacionais possibilitam a formação e a estabilização do colágeno de tripla hélice e sua subsequente secreção no espaço extracelular como procolágeno, que, então, é transformado em tropocolágeno; finalmente, fibras colágenas são formadas por um rearranjo espacial espontâneo das moléculas tropocolágenas.

Consequentemente, a hidroxilação é uma fase crítica na biossíntese de colágeno, uma vez que regula a formação da tripla hélice e da excreção do procolágeno.

A lisil e a prolil-hidroxilase são enzimas férricas. A vitamina C como cofator previne a oxidação do ferro e, portanto, protege as enzimas contra a autoinativação.

O AA estimula a síntese do colágeno especificamente, aumentando os níveis de RNAm para três diferentes cadeias pró-alfa, codificadas por genes que estão localizados em três cromossomos distintos. A pró-alfa 1, no cromossomo 17, a pró-alfa 2 no cromossomo 7 e a pró-alfa 3 no cromossomo 2. Possivelmente, o AA atua diretamente estimulando a transcrição individual dos genes ou de alguma maneira, a estabilidade do RNAm individual.

■ Eficácia e indicação

Apesar da utilização da vitamina C tópica não ser um conceito novo e de várias das suas propriedades, tais como potente antioxidante e estimulador da produção de colágeno, serem bem conhecidas, é fato que sua instabilidade sempre dificultou a aderência ao tratamento.

Em razão da dificuldade de estabilização do AA, vários derivados mais estáveis foram elaborados. Entretanto, embora a estabilidade tenha sido conseguida em muitos deles, o resultado de melhora da pele não era alcançado. Isso se deve ao fato de haver inúmeras variáveis, tais como pH, peso molecular, veículo, porcentagem do derivado ascórbico viável na derme, para citar apenas algumas, o que dificultou o desenvolvimento de um produto para aplicação tópica de AA, por muitos anos. Não há derivados do AA com atividade maior do que o próprio, e os ésteres apresentam atividade de vitamina C tanto menor quanto maior é o número de radicais substituídos. O ascorbila-6-palmitato, por exemplo, embora penetre a pele, é ineficiente em sua conversão para o ácido L-ascórbico, a forma ativa da vitamina C.

O ácido L-ascórbico tópico é a apresentação mais efetiva da vitamina C, e são poucas as apresentações que de fato são estáveis e penetram até a derme. Neste sentido, é necessário que o pH da formulação seja menor que 3,5.

A concentração máxima para absorção percutânea é de 20%. Concentrações mais elevadas curiosamente pioram a absorção. Os ésteres de vitamina C são mais estáveis, porém menos efetivos em penetrar na derme.

Em função de suas propriedades anti-inflamatórias, a vitamina C se torna um ativo atraente para o tratamento de várias condições inflamatórias, tais como eczemas, e após aplicação de *laser* de CO₂.

Estudo clínico e morfométrico realizado por nós, avaliando o uso da vitamina C na pele fotodanificada, possibilitou concluir que o uso tópico de vitamina C a 5%, aplicada 2 vezes/dia, por 180 dias consecutivos, produz significativa melhora na aparência da pele fotoenvelhecida, caracterizada pela recuperação das características clínicas (brilho, textura e perda de manchas – Figura 45.1), pelo aumento das fibras colágenas e elásticas da derme (Figura 45.2).

Inúmeros outros estudos confirmam a eficácia da vitamina C tópica no tratamento do fotoenvelhecimento. Um estudo comparativo entre ácido L-ascórbico a 10% e um veículo ape-

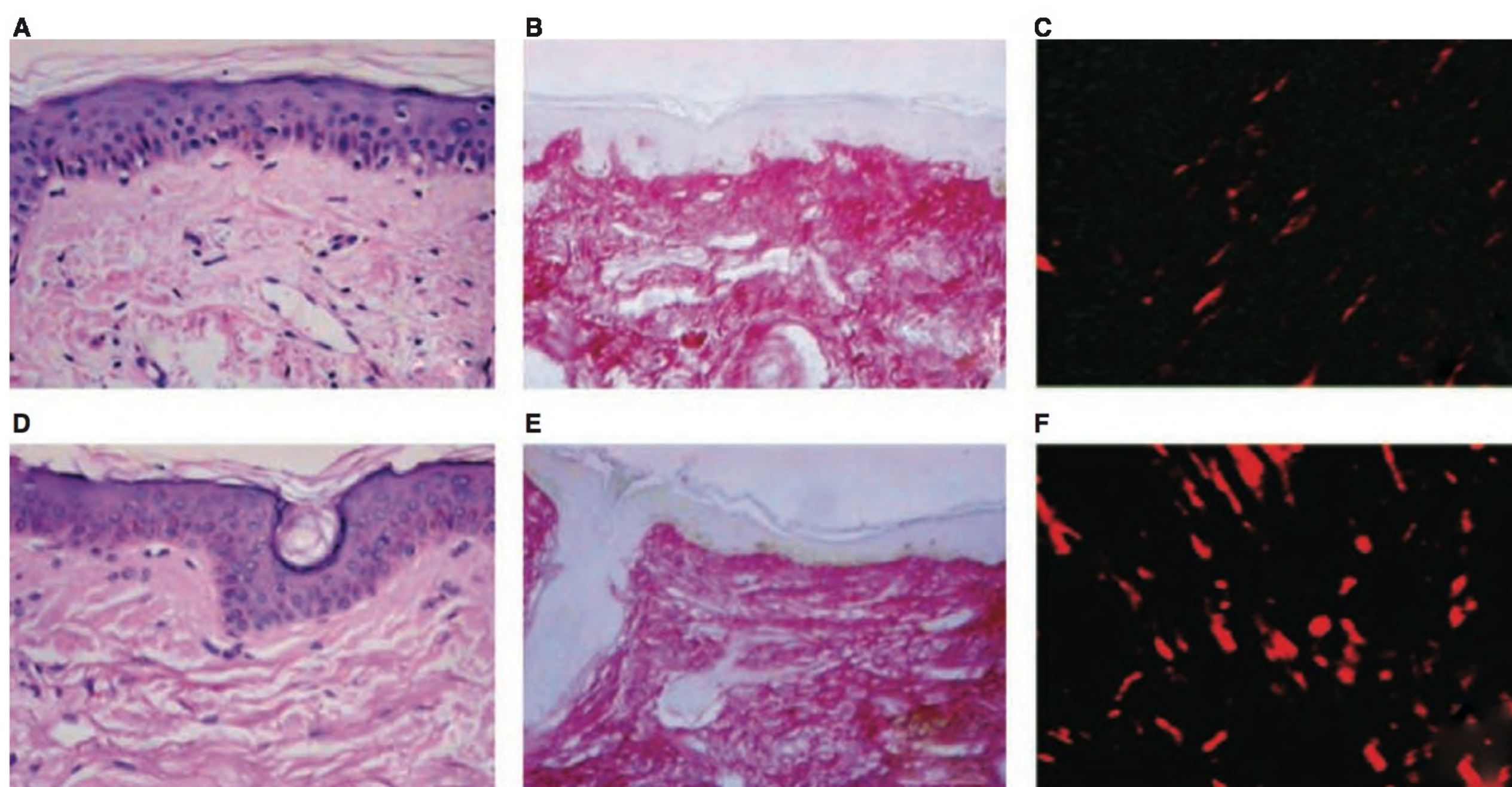


Figura 45.1 Fotografias microscópicas (200 µm) antes e após uso de vitamina C a 5% na pele. Colorações por hematoxilina-eosina (A, D), vermelho picrossirius (B, E) e luz polarizada (C, F) mostram redensificação da derme (D), à custa de proliferação de fibras colágenas (E) e elásticas (F).



Figura 45.2 Redução da pigmentação de melanoses solares após 14 dias de uso de vitamina C a 5%. (Cortesia: Natura Inovação e Tecnologia de Produtos Ltda., Cajamar/SP, Brasil.)

nas demonstrou que na pele pré-tratada com vitamina C há redução do eritema após exposição a UVB com significativa alteração da dose eritematosa mínima (DEM).

A combinação de vitaminas C e E é sinérgica, particularmente no que se refere à proteção solar, inibindo não apenas os danos agudos causados pela radiação UV, como eritema, mas também os efeitos crônicos da radiação, como fotodano e câncer de pele.

A vitamina C tópica é um ativo importante e benéfico no tratamento do fotoenvelhecimento, bem como de outras dermatoses inflamatórias, desde que atenda às características de estabilidade, concentração, pH e permeabilidade.

► Vitamina E

■ Conceito

A vitamina E natural é antioxidante lipossolúvel no plasma, nas membranas e nos tecidos. Assim como a vitamina C, precisa ser obtida pela dieta (vegetais frescos e óleos vegetais, sementes, cereais, nozes, algumas carnes). Na pele, a vitamina E é especialmente abundante no extrato córneo, entregue pelo sebo. A vitamina E é depletada com o envelhecimento cutâneo, e sua aplicação tópica oferece benefícios ao paciente. Protege as membranas celulares da peroxidação.

A forma biologicamente ativa, o alfatocoferol, inibe a atividade da proteína C quinase (aumentada com envelhecimento) nos fibroblastos e inibe a produção de collagenase, protegendo contra o envelhecimento.

■ Formas de apresentação

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel com 8 formas moleculares de apresentação (4 tocoferóis e 4 tocotrienóis), sendo o alfatocoferol a mais ativa e importante na proteção celular contra as radiações livres que levam à peroxidação lipídica. Associado à vitamina C, o alfatocoferol oxidado pode ser regenerado de volta à sua forma reduzida.

A forma encontrada em tecidos de mamíferos é a forma pura, não esterificada e com a maior atividade biológica, o

alfatocoferol. Uma proteína de transferência específica para o alfatocoferol transfere esta molécula para lipoproteínas. Outras formas naturais são β , γ e δ -tocoferol. As formas sintéticas são esterificadas (para acetatos e succinatos) para uso cosmético porque são formas mais estáveis para uso tópico. Esses ésteres devem ser hidrolisados para que tenham qualquer atividade biológica. Essa reação ocorre no estômago, após ingestão oral, ou cultura de células, mas este processo é muito lento quando da aplicação tópica desses ésteres. A pele tem capacidade limitada para clivar essas formas de vitamina E na sua forma ativa livre; então, o potencial antioxidante desses ésteres é mínimo.

■ Mecanismo de ação

A vitamina E tem potencial para prevenir e melhorar os danos da pele, causados pelos radicais livres, em particular aqueles causados pela UV (como queimaduras, fotoenvelhecimento e câncer de pele).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que o alfatocoferol reduz o número de *sunburn cells*, as quais são marcas do dano da pele relacionadas com o estresse oxidativo provocado pela radiação UV. Um efeito semelhante ao descrito com a vitamina C é a redução do eritema e edema pela irradiação UV, por meio da aplicação tópica prévia da vitamina E na pele. A associação da vitamina A e C com vitamina E aumenta o efeito fotoprotetor e antioxidante do produto, pela ação sinérgica das vitaminas, sendo, entretanto, difícil estabilizar essa formulação.

■ Eficácia e indicação

Muitas publicações demonstram o efeito antioxidante da vitamina em laboratório, em modelos animais. Algumas relatam sua atividade na pele humana, em particular a ação de fotoproteção. Esta função fotoprotetora é descrita com o uso da vitamina E tópica a 2%, levando à redução do rubor em 20%, mensurada por meio de cronômetro, bem como de vitamina E a 5% tópica, mostrando um fator de proteção solar próximo a 3. Também é relatada a eficácia da vitamina E a 5% tópica na região periorbicular, levando à redução das rugas. Raros são os estudos histopatológicos em pele humana.

► Vitamina K

■ Conceito

A vitamina K é um grupo de vitaminas lipossolúveis necessárias para modificação de determinadas proteínas em sua etapa final de biossíntese, principalmente as envolvidas na coagulação do sangue, mas também no metabolismo do osso e outros tecidos.

■ Formas de apresentação

A vitamina K se apresenta como vitamina K₁ (predominantemente), K₂ e K₃. A vitamina K₁ é conhecida também como filoquinona ou fitomenadiona (ou fitonadiona); a vitamina K₂, conhecida como menaquinona, e a vitamina K₃ como menadiona.

A vitamina K₁ encontra-se nos vegetais verdes frescos, óleos vegetais e algumas frutas. A vitamina K₂ é encontrada em carne, ovos e produtos lácteos. A vitamina K₃ é um composto sintético a ser convertido em K₂ no intestino.

■ Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da vitamina K é bem explicado quando seu uso é sistêmico. Faltam relatos na literatura que expliquem seu mecanismo de ação quando usada topicamente de acordo com as indicações propostas.

■ Eficácia e indicação

Estudos citam a eficácia da vitamina K tópica a 5% em acelerar a resolução da púrpura desencadeada por procedimentos estéticos. Também é citado seu efeito no tratamento de olheiras, com efeito clareador, e no tratamento da rosácea, diminuindo o eritema. Faltam estudos para confirmar o real efeito nessas indicações. Além disso, vários estudos relatam reação adversa com uso de vitamina K tópica, como eritema, edema e descamação. São citadas também lesões cutâneas no local da aplicação intramuscular desta vitamina.

► Conclusão

Muitos são os produtos cosmeceúticos lançados com o objetivo de melhorar a qualidade da pele por meio dos cuidados diários com produtos tópicos. Os pacientes buscam constantemente produtos cosmeceúticos que prometem mais do que realmente podem cumprir no tratamento ou na prevenção

do fotoenvelhecimento. Cabe ao dermatologista reconhecer as propriedades farmacológicas de cada produto cosmeceútico, seu mecanismo de ação e sua eficácia.

Em relação ao poder cosmeceútico das vitaminas tópicas, vários estudos demonstram sua eficácia quando usadas de modo isolado ou em associação, para o tratamento da pele fotodanificada. É preciso, entretanto, conhecer sua forma de apresentação (forma ativa ou não), sua concentração e sua estabilidade no produto. Existem também diferenças quanto aos veículos dessas vitaminas, que devem se adequar ao tipo de pele do paciente.

De modo geral, as vitaminas tópicas apresentam eficácia comprovada por estudos científicos com metodologia adequada.

► Bibliografia

- Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27:428-30.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27:435-55.
- Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatology Therapy*. 2007; 314-21.
- Chiu P, Chan C, Lin H *et al*. The clinical antiaging effects of topical kinetin and niacinamide in Asians: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007; 6:243-9.
- Cohen JL, Bhatia AC. The role of topical vitamin K oxide gel in the resolution of postprocedural purpura. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8(11):1020-4.
- De Orsi D, Giannini G, Gagliardi L *et al*. Identification and quantitation of vitamins K, and K3 in cosmetic products for facial skin protection. *J Cosmet Sci*. 2008; 59(6):459-67.
- Ferraro GM, Desideiro CE, Anastia M *et al*. Rosacea: tratamento com vitamina K tópica/Rosacea: vit K therapy. *Rev. Argent. Dermatol*. 2001; 82(2):120-6.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2003; 219-27.
- Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante Varfarina, *Rev. Bras. Reumatol*. 2006; 46(6):398-406.
- Levin J, Del Rosso JQ, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients. *The Journal of Clinic and Aesthetic Dermatology*. 2010; 22-41.
- Manela-Azulay M. Efeitos clínicos e histológicos resultantes da aplicação da vitamina C tópica a 5% no tratamento do fotoenvelhecimento. Tese de Doutorado, Área de concentração Dermatologia. UFRJ, 2003.
- Manela-Azulay M. Vitamina C. *Anais Bras Dermatol*. Rio de Janeiro 2003; 265-74.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27:469-74.
- Ramírez Santos A, Fernández-Redondo, Pérez-Pérez L, Concheiro Cao J, Toribio J. Contact allergy from vitamins in cosmetic products. *Dermatitis*. 2008; 19(3):154-6.
- Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004; 3:26-34.
- Sachdev M, Friedman A. Cosmeceutical in day-to-day clinical practice. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010; 62-6.

46

Adjuvantes Antioncogênicos

Ana Paula Lahoz Badiglian

Vanessa Lucília Silveira

Ana Maria Sortino-Rachou

- Introdução, 452
- Carcinogênese, 452
- Vitaminas e pró-vitaminas, 454
- Compostos fenólicos, 459
- Miscelânea, 466
- Conclusão, 469
- Bibliografia, 469

► Introdução

A estabilidade genômica é essencial para a sobrevivência celular; assim sendo, os mecanismos naturais de reparo do DNA são constantes e fundamentais para o funcionamento adequado das células. A produção fisiológica de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) pelo metabolismo celular humano, além da crescente exposição dos homens às ações de agentes exógenos (p. ex., físicos: radiações ionizantes e ultravioleta [UV]; químicos: cigarro) levam a danos endógenos e exógenos ao DNA celular.

Esses danos ao DNA ocorrem por alterações na sequência do mesmo, por exemplo, por quebras nas fitas, ligações cruzadas das proteínas e adutos de DNA (compostos carcinogênicos que ligam-se covalentemente ao DNA). Para evitar a perpetuação de mutações genéticas nocivas, são necessários não só diferentes mecanismos de reparo do DNA, mas também a senescência e a morte celular programada (apoptose), já que as mutações que persistem ao longo da vida celular podem levar a transformações malignas das células (carcinogênese).

Diferentes tipos de agentes causam danos em pontos diferentes dos mecanismos de defesa celular. Por isso, ao estudar a possível proteção que substâncias exógenas possam produzir à pele, é necessário o entendimento dos diversos caminhos metabólicos seguidos pelos agentes carcinogênicos, para, posteriormente, compreender os pontos de bloqueio a essas vias.

A pele, por sua vez, está submetida a fatores ambientais e, como órgão de proteção, desenvolveu mecanismos de defesa externos; as células da pele apresentam ainda outros mecanismos de proteção endógenos, como o espessamento epidérmico e a melanogênese, além da remoção das células mutadas pela resposta imune local. Isto posto, passemos à questão do câncer de pele.

O câncer de pele é o mais comum em humanos. O aumento de sua incidência tem estimulado a pesquisa para o entendimento da forma como esse tumor se desenvolve e em novas maneiras de tratamento.

► Carcinogênese

■ Ciclo de vida celular

A carcinogênese cutânea envolve três estágios: iniciação, promoção e progressão. A iniciação é um estágio reversível, no qual ocorrem mudanças nos genes que controlam o crescimento celular. O dano genético promovido pela radiação geralmente ocorre nesse ponto. A promoção decorre de agentes – promotores –, os quais estimulam alterações no ciclo de vida da célula. No último estágio, o de progressão, há perda dos mecanismos de controle e reparação do DNA, ocasionando multiplicação celular descontrolada.

A radiação ultravioleta B atua principalmente no estágio da promoção, causando diretamente a produção de fotoprodutos pelo DNA, principalmente os dímeros de ciclobutano pirimida (CPD) e os dímeros de 6,4-pirimidina-pirimidone (fotoproducto 6-4). Os próprios fotoprodutos atuam oxidando o DNA e provocando as mutações. Essas mutações características podem ocorrer em uma única base – de C para T – ou em uma dupla – de CC para TT –, sendo específicas, recorrentes e conhecidas como *mutações assinatura da radiação UV* (outras

ações dos fotoprodutos são estimular o eritema e a resposta inflamatória aguda).

Apesar disso, temos o gene p53, a interligação entre mecanismos bioquímicos que evitam o desenvolvimento de tumores, pois regula direta ou indiretamente o ciclo de divisão celular, parando-o nos pontos de checagem – um no final da fase G1 e outro no final da fase G2 –, os quais impedem que um ciclo de vida celular normal prossiga, se o DNA celular estiver danificado.

No primeiro ponto de checagem, o p53 estimula o p21, que inibe a CDK e, subsequentemente, a fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb). Com isso, bloqueia a passagem do G1 para S, impedindo a mitose de células com DNA danificado. O segundo ponto é bioquimicamente similar, porém ocorre em outra fase do ciclo. Importante salientar aqui o papel das proteínquinases, transmissoras de sinais intracelulares – sendo muitas dependentes das ciclinas para serem ativadas, sendo, por isso, chamadas de *quinases dependentes de ciclinas* (CDK). Elas oscilam em atividade e cada pequena variação é responsável por avanços no ciclo celular.

Se o reparo do DNA for efetivado, a inibição é desfeita e o ciclo celular prossegue. Mutações com disfunção ou deleção do p53 permitem que as células acumulem mutações, podendo, desta forma, produzir linhagens cancerígenas. A maior parte das mutações sofridas pelo p53 nos cânceres de pele são mutações-assinatura, decorrentes dos fotoprodutos.

Contudo, quando o dano ao DNA é grave, com impossibilidade de reparo, uma nova via é desencadeada. As *caspases* são proteínas proteolíticas amplificadoras, que desencadeiam a apoptose pelo *modelo tudo ou nada*, podendo ser ativadas por sinais extracelulares ou intracelulares. O p53 estimula a apoptose pela liberação nas mitocôndrias do citocromo-c, uma enzima carreadora de elétrons que ativa as pró-caspases intracelularmente, por meio da ativação do BAX pelo Bcl-2, desencadeando uma reação irreversível que culminará na morte da célula. A perda desse mecanismo de controle leva à perpetuação de espécies com mutações graves que não sofrerão a morte celular programada.

As ROS, por sua vez, formam um grupo de espécies instáveis de oxigênio produzidas pela fotossensibilização de cromóforos pela radiação, para atuar como segundo mensageiro na sinalização intracelular. Juntamente com a produção das ROS, há aumento de enzimas antioxidantes como a hemo-oxigenase-1 (HO1), ferritina, glutatona peroxidase, superóxido desmutase (dependente de cobre-zinco ou manganês) e catalase. Essas enzimas são mensuradas em trabalhos diversos que visam comprovar a ação antirradicais livres dos ativos.

Um importante tipo de produto das ROS é o 8-oxoguanina (8-oxoG), que apresenta maiores níveis, conforme a maior exposição à radiação UV. Dentro do núcleo das células epidérmicas e inflamatórias, ele parecia com a adenina e com a citosina durante a replicação do DNA. Por um lado, isso resulta em uma mutação de GC para TA; por outro, ativa fatores transcricionais que produzem proto-oncogenes como *fos* e *c-jun*. Nas células saudáveis, a ligação do 8-oxoG é quebrada pela enzima 8-oxoG-DNA glicosilase. A deficiência dessa enzima, natural ou adquirida, aumenta os níveis de 8-oxoG e pode ser causa de maior número de mutações e desenvolvimento de tumores. (Supõe-se que as ROS sejam capazes de estimular a transcrição por meio do fator ativador de transcrição proteína 1 (AP-1) e do fator nuclear kappa B (NF-κB) de maneira simultânea e independente.)

As enzimas citadas são normalmente consumidas pela reação com os radicais livres, mas, se houver um restante delas, este acaba promovendo dano ao DNA, lipídios e proteínas envolvidos na regulação do ciclo de vida da célula – mecanismo que atua na fase de *promoção da carcinogênese*.

Também importante no ciclo vital da célula é o AP-1. A família do AP-1 é formada por homodímeros de *jun* ou de heterodímeros de *jun-fos*. Pode ser composta por combinações de *c-jun*, *junB*, *junD*, *fos*, *fosB*, *fra-1* e *fra-2*. O AP-1 regula ações envolvidas na proliferação e sobrevivência celular por meio do controle de outros genes envolvidos nesse processo, podendo inclusive ter atuação sobre o RAS. Os dímeros de *jun* podem estimular a transcrição (*c-jun*) ou inibir (*b-jun*). Entre as proteínas reguladas por ele estão as citoqueratinas, involucrinas, profilagrina, loricrina e transglutaminase-1 – ou seja, um espectro de atuação direta na proliferação epidérmica.

A proteinoquinase (PKC) é assim chamada porque depende de cálcio e, ao ligar-se a ele, passa para a forma ativa e fosforila proteínas. A PKC pode ser ativada pelo diacilglicerol na membrana celular por pequenos mensageiros lipídicos chamados *eicosanoides* que, por sua vez, também participam da resposta inflamatória à dor e podem ser bloqueados por medicamentos anti-inflamatórios. A carcinogênese induzida por éster de forbol – tal como a TPA, utilizada em vários estudos com cobaias para investigar o mecanismo de ação na fotoprevenção de algumas substâncias –, simula essa via, daí a necessidade de menção da PKC no processo oncogênico.

Os estudos em animais sobre a carcinogênese utilizam um modelo em 2 tempos. No primeiro momento, camundongos sem pelo recebem na pele um iniciador de tumor, uma substância que causa dano genético latente, por exemplo, 7,12-dimetilbenz[a]antraceno-9 (DMBA). Essa substância geralmente necessita de múltiplas aplicações ou de outra substância carcinógena associada para induzir a produção de tumores. No segundo momento, utilizam-se os promotores de tumores, que não são fármacos carcinogênicos por si sós, mas tornam-se carcinógenos após a aplicação dos iniciadores – sendo o mais conhecido e utilizado o 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA).

O NF- κ B, por sua vez, pertence a uma família de proteínas que funcionam como fatores transcricionais hétero ou homodiméricos. Nos mamíferos existem cinco famílias de subunidades do NF- κ B: p65 (RelA), RelB (RelF), Rel γ (c-Rel), p50/p105 (NF- κ B 1) e p52/p100 (NF- κ B 2). Ele está envolvido na maioria das respostas inflamatórias e, quando perde sua regulação, produz lesão tecidual como na artrite reumatoide e nas doenças inflamatórias intestinais.

No estado inativo, o NF- κ B fica localizado no citosol, sob a forma de um complexo junto à proteína inibitória I κ B α . Por intermédio dos receptores de membrana, uma variedade de sinais extracelulares, por exemplo, agentes químicos, radiação UV, estresse, alguns estimuladores do fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 conseguem ativar a proteína I κ B quinase (IKK). A IKK fosforila a I κ B α , resultando na ubiquinação e na dissociação da I κ B α do NF- κ B. Desta maneira, o NF- κ B se transloca para o núcleo da célula, onde se liga a sequências de DNA, iniciando a transcrição.

Portanto, a transcrição promovida por ambas as vias citadas leva a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular necessárias à tumorigênese, além de inibir proteínas pró-apoptóticas e o fator de necrose tumoral, pois a I κ B α parece ter papel na proliferação epidérmica independente do NF- κ B. E esse, por sua vez, apresenta interação com a via do AP-1 apa-

rentemente independente de *c-jun* (hipótese ainda não totalmente elucidada).

A transativação do NF- κ B *in vitro* foi mais intensa em culturas de melanomas quando comparadas com melanócitos normais. Hoje, cada vez mais, se encontram indícios da participação de proteínas produzidas a partir da estimulação ao DNA pelo NF- κ B nos melanomas que estimulam a invasão e a angiogênese pelo tumor.

Dentre tais proteínas, encontram-se: a óxido nítrico sintetase (NOS), a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e a ornitina decarboxilase (ODC). Esta última, a COX-2, é encontrada em pequena quantidade nos tecidos e pode ser estimulada por citocinas, fatores de crescimento e promotores tumorais; a COX-2 está também associada à carcinogênese em tumores melanomas e não melanomas, naturais ou induzidos por arsênico, e é utilizada como modelo na promoção experimental de tumores por TPA e DMBA.

Ratos modificados geneticamente para não expressarem COX-2 apresentam menor desenvolvimento de cânceres, assim como o contrário é verdadeiro: os que superexpressam essa enzima e, consequentemente, grandes quantidades de prostaglandina E2, apresentaram fácil indução tumoral após exposição ao DMBA. A inflamação faz uma via de mão dupla com as ROS, pois estimula e é estimulada por elas. A fisiopatologia exata da COX-2 na promoção de neoplasias ainda carece, contudo, de melhor elucidção; entretanto, saber que uma via inflamatória pode estar envolvida no processo abre caminho para o uso de ativos com ação anti-inflamatória na prevenção dos cânceres de pele.

Com relação às causas envolvidas, além da radiação UVB, a faixa de luz visível e a radiação UVA também são responsáveis pela carcinogênese cutânea. O UVC, por sua alta energia, na maioria das vezes atua pela formação de dímeros de pirimidinas e a combinação UVA/luz visível causa dano ao DNA indiretamente, por via das ROS. A melanina e precursores da melanogênese podem ser estimulados pelos radicais livres, levantando, com isso, a hipótese de uma contribuição do UVA nos cânceres tipo melanoma.

As proteínas da família Ras também estão envolvidas neste processo, pois auxiliam na transmissão de sinais da superfície celular para outras partes da célula. A Ras é uma proteína ligadora que pode estar no citoplasma de modo inativo, se acoplada ao GDP, ou ativa, ao se ligar ao GTP (a propósito, a concentração intracelular de GTP é 10 vezes maior que a de GDP). A transição da forma inativa para a ativa é feita pelos fatores permutadores do núcleo de guanina (os GEF), enquanto a via contrária pelas proteínas ativadoras de GTPase (as GAP). A RAS ativada estimula efetores intracelulares de longa duração, por exemplo, fosfatidilinositol-3-quinase (PI-3 quinase), Raf, Ral-GDS e Tiam-1, moduladores do ciclo de vida celular.

A via da RAS é utilizada fisiologicamente pelos fatores de crescimento. Células mutantes são resistentes à inativação pelas GAP, permanecendo na forma ativa e promovendo a multiplicação celular e o câncer. Um exemplo clássico disso ocorre na neurofibromatose tipo 1, na qual a perda da neurofibromina, um tipo de GAP, mantém a RAS na forma ativa, resultando nos neurofibromas. A ativação da RAS induz diferenciação e proliferação dos queratinócitos, dado frequente na gênese de carcinomas espinocelulares, nos quais há ativação do proto-oncogene RAS. Importante: 1 em cada 4 cânceres apresenta tal mutação.

A RAS também atua pela ativação do RAF, que inicia a fosforilação de quinases, por exemplo, as proteinoquinas C

(PKC), a *c-jun* aminoquinase, as quinases relacionadas com sinais extracelulares e a p38 MAP quinase. A título de exemplo, as MAP interferem na regulação da Bcl-2, envolvida na via de apoptose pelo p53.

A P1-3 quinase, por sua vez, estimula a sobrevivência e o crescimento celulares, apesar de seus mecanismos não serem totalmente elucidados; um dos modos seria pelo aumento da tradução de RNA mensageiros existentes e aumento da síntese proteica. O RAF, mencionado no parágrafo anterior, atua diretamente no núcleo celular, ativando a transcrição de *genes precoces imediatos*, assim chamados por iniciarem imediatamente a transcrição.

■ Proteção e prevenção contra o câncer de pele

As plantas, devido à exposição ambiental, se especializaram, durante a evolução, no desenvolvimento de mecanismos de defesa contra os microrganismos, os insetos e a radiação ultravioleta. O homem, por sua vez, está cada vez mais exposto a fatores carcinogênicos, seja pela alimentação, seja por mudanças climáticas. A pele entra em contato direto com esses estímulos deletérios, mas também apresenta mecanismos de proteção – embora o aumento dos fatores de risco pareça ser maior do que o aprimoramento dos mecanismos de defesa. A vigilância imunológica natural termina por sofrer falhas frequentes e não conseguir eliminar os clones tumorais.

Desta feita, a quimioproteção é imprescindível na prevenção ao câncer.

A quimioproteção é definida como o uso de agentes orais ou tópicos provenientes da dieta ou sintetizados em laboratório, os quais tenham ação inibidora ou reversora no desenvolvimento do câncer (estes agentes precisam atuar antes ou durante o desenvolvimento dos tumores de pele). A credibilidade da quimioproteção no controle de várias formas de câncer – inclusive do câncer de pele – tem sido bastante ampliada e o uso do agente adequado depende do conhecimento de seu mecanismo de ação.

Contudo, para além da ação quimioprotetora, o primeiro passo na prevenção do câncer de pele é evitar a exposição solar excessiva aos raios UV. A diferença entre a idade média de surgimento dos cânceres cutâneos não melanoma (entre 69 e 75 anos) e a idade de início de nossa exposição solar mostra que há um longo período até a consolidação da doença; durante este longo percurso, modalidades preventivas poderiam ser instituídas.

Nesta estratégia preventiva, além da mudança dos hábitos em relação à exposição solar, o uso diário de filtros solares é parte importante na luta contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta. O uso irregular dos protetores, as formulações farmacológicas instáveis e a baixa proteção contra maiores comprimentos de onda ainda os deixam longe de ser uma proteção ideal. Estudos feitos com filtros solares mostram que, no uso diário, a aplicação é feita com menos de 25% da quantidade utilizada nos trabalhos para aferir o fator de proteção solar (FPS).

Além disso, o desenvolvimento científico permitiu a observação de populações apresentando menor incidência de neoplasias e a correlação desta incidência com fatores ambientais e dietéticos, somados a hábitos de vida que pudessem estar envolvidos nessa prevenção. Por sua vez, o uso exitoso de plantas nas medicinas tradicionais do Extremo Oriente e da Índia também se tornou objeto de estudo, no intuito de desco-

brir as substâncias ativas presentes nas plantas utilizadas e, a partir delas, desenvolver medicamentos alopáticos.

Em 1992, Kune *et al.* realizaram um estudo caso-controle com 88 homens admitidos para remoção de cânceres de pele não melanocíticos confirmados previamente por exame histológico *versus* 88 homens submetidos a outros pequenos procedimentos eletivos.

Os pontos avaliados foram hábitos dietéticos individuais, o consumo de álcool e o tabagismo, além de serem medidos os níveis séricos de betacaroteno e vitamina A. Foi encontrada uma relação inversamente significativa entre o alto consumo de peixe, vegetais em geral, vegetais crucíferos e comidas ricas em betacaroteno e vitamina C (com menor nível de significância para esses dois últimos) e o câncer de pele. Os casos apresentavam menor nível sérico de betacaroteno e vitamina A e não houve relação com o uso de bebidas alcoólicas ou o tabagismo, o que demonstra a importância de uma dieta rica em antioxidantes como fator preventivo de cânceres de pele.

A aferição do efeito antioxidante e/ou antioncogênico das vitaminas via oral (VO) em grandes populações é pouco confiável, já que depende da memória das pessoas sobre a qualidade, quantidade e frequência dos itens ingeridos na dieta. A coexistência de hábitos que interferem no envelhecimento cutâneo e carcinogênese, tais como o tabagismo, a prática ou não de exercícios regulares, a exposição solar diária, a exposição a poluentes carcinógenos, o uso de produtos tópicos antiidade e hábitos praticados durante a exposição solar – como o uso ou não de filtro solar e/ou a proteção mecânica – produzem interferências nos resultados, impossibilitando a atribuição de valor individual de risco/proteção a cada um dos itens apontados.

A produção natural de antioxidantes é consumida e depletada nas reações de antioxidação, tornando desejável sua reposição e, se possível, a formação de um reservatório. A divulgação do caráter positivo contido na ideia da prevenção ao mau envelhecimento e aos cânceres em geral tornou bastante popular a ingestão regular de suplementos de vitaminas nas últimas décadas, provocando o aparecimento de vários produtos presentes no mercado, com inúmeras combinações de ingredientes.

Para uma abordagem mais didática, separamos os ativos em três categorias, com base no componente mais ativo e/ou mais estudado (Tabela 46.1). A Tabela 46.2 mostra alguns dos pontos de ação dos ativos deste capítulo.

► Vitaminas e pró-vitaminas

■ Vitamina A | Retinol e betacaroteno

O retinol é a forma natural alcoólica da vitamina A, sendo os retinoides e os carotenoides os dois representantes mais importantes de vitamina A encontradas na natureza – e aquelas a forma mais ativa da vitamina A.

O retinol é encontrado no fígado, nos ovos, no leite e nos óleos de peixe. Os carotenoides ou pró-vitamina A são, por sua vez, potentes antioxidantes encontrados nos vegetais e legumes (p. ex., espinafre e tomate), bem como nas frutas com cores alaranjadas ou avermelhadas (p. ex., cenoura e pêssego). Vários carotenoides podem ser convertidos a retinol por meio de oxidação, porém o betacaroteno é a forma mais facilmente oxidada. Assim sendo, a vitamina A, lipossolúvel, é armaze-

Tabela 46.1 Categorias de cosmeceúticos de efeito antioncogênico.	
Vitaminas e pró-vitaminas	Vitamina A – Retinoides e carotenoides: retinol e betacaroteno; licopeno Vitamina C Vitamina D Vitamina E Nicotinamida
Compostos fenólicos	Açoca Assa-fétida Chás (verde e preto) Coffeeberry® Curcumina Gengibre Genisteína Óleo de oliva Picnogenol Resveratrol Romã Salix caprea Silimarina Tanaceto Vitis vinifera
Grupo miscelânea	Alistin® Aloe vera Coenzima Q10 Ectoína Glucarato de cálcio Lupeol Mulberry (extrato de Morus indica) Selênio Sulforofano

nada no fígado dentro de glóbulos lipídicos localizados em células estreladas. Contudo, apesar de seus benefícios, altas doses de vitamina A são tóxicas e seu uso prolongado parece estar associado ao aumento do risco de câncer de pulmão em pacientes de alto risco, como os tabagistas.

Os carotenoides têm também papel protetor em plantas – ajudando-as a proteger-se da fotossensibilização ocasionada pela própria clorofila –, o que levou à elaboração de estudos sobre seu efeito fotoprotetor em humanos. Em 1975, foi concedida aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da protoporfiria eritropoética, cujos estudos *in vitro* em culturas de fibroblastos mostraram a ação dos carotenoides inibindo mutações de DNA induzidas por UV; contudo, esses resultados não foram replicados em humanos, pois vários estudos avaliando seu efeito a partir da alteração da dose eritematosa mínima (DEM) após suplementação oral mostraram resultados contraditórios, incluindo até o aumento da mesma DEM em estudos mais longos, nos quais havia ingestão de betacaroteno por 12 a 24 semanas e aumento ainda maior na associação com vitamina E – sem melhora da DEM nos estudos mais curtos que usavam análogos sintéticos. Uma possível explicação para isso seria o seguinte: o *plateau* atingido com a suplementação ocorre após 12 semanas, o que explicaria, em parte, a falta de fotoproteção percebida nos estudos curtos.

Em 1984, a empresa Avon introduziu o retinol tópico em cosméticos, mas o produto era de difícil uso, pois causava muita irritação na pele. As formulações tornaram-se mais aceitáveis após o desenvolvimento de microesponjas, as quais

Tabela 46.2 Pontos de bloqueio nas vias de carcinogênese versus ativos.	
Função	Ativo
Ação antioxidante e antiglicante	Alistin® Aloe vera Assa-fétida Chá verde e chá preto Coenzima Q10 Coffeeberry® Lupeol Mulberry (extrato de Morus indica) Óleo de oliva Picnogenol Resveratrol Romã (Punica granatum) Salix caprea Silimarina Tanaceto (Feverfew®) Vitamina C tópica Vitamina E tópica Vitis vinifera
Bloqueio da via do NF-κB	Curcumina Ectoína Gengibre Lupeol Nicotinamida Romã Tanaceto Vitis vinifera
Proteção ou aumento do p53	Gengibre Nicotinamida Óleo de oliva Resveratrol Romã Silimarina Vitamina D
Anti-inflamatório	Açoca Coffeeberry® Curcumina Ectoína Gengibre Licopeno Lupeol Picnogenol Resveratrol® Romã Sulforofano Tanaceto
Indução de apoptose	Açoca Curcumina Gengibre Licopeno Resveratrol Romã Silimarina Tanaceto Vitamina D
Inibição do AP-1	Curcumina Romã Sulforofano Tanaceto
Reparo do DNA	Curcumina Ectoína Nicotinamida Resveratrol Romã

permitiam uma liberação mais lenta e controlada dos produtos na pele. Embora formulações tópicas contendo retinol não sejam consideradas medicamentos, estudos *in vitro* sugerem que, após a absorção pelos queratinócitos, o *all-trans* retinol é oxidado em retinal e depois novamente oxidado, formando ácido retinoico ou tretinoína, seu metabólito ativo, levando às alterações celulares cutâneas vistas no uso desse medicamento, porém em menor escala.

O exato mecanismo de ação do retinol e de seus derivados (retinoides) não é conhecido, mas sabemos que estes compostos são essenciais para a maturação e a diferenciação epitelial. Teorias recentes também postulam que os retinoides influenciam fatores de crescimento, fazem regulação indireta e para baixo de proto-oncogenes e podem levar ao aumento de ceramidas intracelulares, o que diminuiria o crescimento celular e, consequentemente, inibiria a progressão de tumores.

O metabolismo e a distribuição do *all-trans* retinol, por sua vez, ainda não são completamente conhecidos. Seu metabólito ativo é a tretinoína, portanto alguns autores questionam se achados relacionados com a tretinoína não poderiam ser parcialmente relacionados ao retinol; porém, não há estudos clínicos que comparem os diversos tipos de retinoides lado a lado (sejam aqueles considerados cosmecêuticos ou os considerados medicamentos), cotejando, dentre eles, a eficiência e os efeitos colaterais após uso prolongado – tampouco há estudos disponíveis sobre a teratogenicidade.

Assim sendo, o *all-trans* retinol aplicado topicamente é absorvido pelos queratinócitos nas camadas mais superiores da epiderme e, por ser lipossolúvel, se difunde pela pele (não se sabe em qual porcentagem há absorção sistêmica). Entre os queratinócitos, o *all-trans* retinol excedente é esterificado, formando *retinil ésteres*, que, por sua vez, forma gotículas lipídicas, de modo semelhante ao mecanismo de armazenamento da vitamina A no fígado. Desta maneira, quando há excesso de *all-trans* retinol, este é armazenado. Quando os níveis de ácido retinoico na epiderme estão baixos, o retinol é mobilizado dos estoques e oxidado, dando origem ao *all-trans* ácido retinoico e a outros isômeros. As formas ativas se ligam, desta forma, aos receptores nucleares para ácido retinoico RAR, RXR com a formação de dímeros que atuam influenciando a transcrição gênica, bem como na diferenciação e na proliferação celular. A distribuição do retinol não é conhecida na derme, sofrendo excreção hepática e por descamação cutânea.

Avaliou-se a absorção de diversos retinoides com e sem oclusão na pele de ratos e concluiu-se que o retinol 0,25% tópico sem oclusão causou alterações cutâneas classicamente associadas à ação de retinoides em maior proporção que o próprio ácido retinoico 0,025% não ocluído. Nesta avaliação verificaram-se eritema, espessamento cutâneo e indução da enzima RA 4-hidroxilase na pele.

Há estudos mostrando a ação da tretinoína tópica na diminuição da quantidade de queratoses actínicas na pele da face, normalizando a diferenciação dos queratinócitos do epitélio displásico dessas lesões, porém sem efeito reproduzido em outros locais do corpo, como couro cabeludo ou extremidades. Além disso, estudos em laboratório associaram uso de tretinoína tópica ao aumento de câncer de pele, se combinado à exposição UV.

Por outro lado, o uso oral de retinoides demonstrou em alguns trabalhos efeito quimioprotetor para alterações malignas de queratinócitos. A partir de estudo de 1997, o Southwest Skin Cancer Prevention Study Group publicou dois trabalhos com uso de retinol oral (25.000 UI/dia durante 5 anos) em

dois grupos de risco moderado e alto, em comparação com um grupo placebo; os resultados mostraram que, nos pacientes de risco moderado com uso de retinol, houve taxa muito menor de surgimento de câncer de pele não melanoma do que no grupo controle. Já nos pacientes de alto risco, a mesma dose foi usada por 3 anos e não houve diferença no tempo para o aparecimento de tumor ou no número total de tumores entre o grupo de retinol e o de placebo. Vários estudos com medicamentos derivados da vitamina A (isotretinoína, acitretina) demonstraram melhora quanto ao surgimento de novos tumores e menor contagem de tumores ao final do estudo em pacientes transplantados renais, inclusive sem prejuízos do órgão transplantado e com efeitos colaterais em geral bem tolerados. Esses estudos demonstram que alguns retinoides têm ação quimioprotetora em determinados grupos de pacientes.

A tretinoína tópica também foi associada à diminuição de atipias em nevos melanocíticos displásicos, tratados com recidiva da displasia após 6 meses de interrupção do tratamento (não foram encontrados, contudo, estudos com retinol tópico).

No câncer foram encontradas alterações de crescimento e diferenciação celular, o que poderia ser modificado por retinoides. Nas duas últimas décadas, alguns estudos mostraram o uso de retinoides com reversão do processo carcinogênico em alguns órgãos.

O betacaroteno, por sua vez, em dose diária de 180 mg, foi administrado por 10 semanas com pouco aumento da DEM. Três grandes estudos randomizados e controlados, associando o uso de selênio e betacaroteno via oral, mostraram que nenhum dos dois compostos apresenta efeitos fotoprotetores para câncer cutâneo. Em um destes estudos, foi administrado betacaroteno 50 mg/dia durante 5 anos sem alteração na incidência de carcinoma basocelular (CBC) ou carcinoma espinocelular (CEC). O segundo estudo foi feito com a mesma dose por 12 anos, também sem benefícios quimioprotetores demonstrados.

Em publicação de 2001 sobre trabalho realizado em ratas com deficiência de vitamina A, a aplicação tópica de retinil palmitato refletiu, em apenas 2 dias de tratamento, uma reversão do epitélio mucoso metaplásico para normal, com benefícios mantidos após 7 a 11 dias da parada do tratamento – cujo tempo de proteção teve aumento depois, quando usadas maiores concentrações do fármaco e empregado maior tempo de retenção.

Já com relação ao metabolismo da vitamina A, este parece estar alterado em alguns tipos de câncer, dentre eles o câncer de pele; a esterificação do retinol a retinil ésteres e os níveis de retinol aciltransferase (LRAT) estavam diminuídos em células humanas de câncer oral, porém a relação entre LRAT e o processo de tumorigênese não foi ainda definida.

Estudos em diversos tipos de câncer, inclusive melanoma, assinalaram que os suplementos de vitamina A não auxiliam em seu tratamento.

Estudo feito com o intuito de avaliar o benefício de intervenções para prevenir câncer de pele não melanoma em pacientes adultos de alto risco verificou a base de dados da biblioteca Cochrane, Medline, Embase e a base metaRegister de estudos clínicos, além de buscar junto à indústria farmacêutica trabalhos ainda não publicados. Em três estudos, feitos em indivíduos com história de câncer de pele não melanoma, os resultados foram inconclusivos para o uso de retinol oral. Com isso, vê-se que ainda existem muitas dúvidas quanto ao efeito da suplementação da vitamina A no

câncer de pele. Serão necessários trabalhos clínicos randomizados e controlados, para que possamos chegar a conclusões definitivas.

■ Vitamina A | Licopeno

O licopeno é um tipo de carotenoide, mais facilmente encontrado no tomate, mamão, papaia e *grapefruit*, dentre outros. É facilmente absorvido, mesmo na forma *in natura*, e tem alta biodisponibilidade, representando 50% dos carotenoides séricos. Após a absorção, é transportado via lipoproteínas para a pele, o fígado, os rins, as adrenais e a próstata. O licopeno apresenta um ativo que confere fotoproteção e ação anticarcinogênica. Seus pontos mais fortes são a inibição da ornitina decarboxilase epidérmica e o bloqueio à apoptose induzida pela radiação.

O maior consumo de tomates vem se mostrando protetor contra cânceres de próstata, do sistema digestório, da mama e do pâncreas. Há também a hipótese de o licopeno ser capaz de diminuir tumores já formados por promover a apoptose celular, porém esse efeito ainda carece de maior investigação.

Em um estudo *in vitro*, avaliou-se o crescimento de células normais e cancerosas expostas a concentrações variadas de licopeno. Compararam-se cinco linhagens cancerosas (adenocarcinoma de próstata, carcinoma pulmonar, carcinoma de mama, carcinoma epidermoide e carcinoma hepatocelular) e duas não cancerosas (fibroblastos e células pulmonares) para controle. Após serem colocadas em meios com concentrações que variavam de 10 vezes menos a 100 vezes mais, com padrão fisiológico durante 72 h, foram contadas eletronicamente. Não houve diferença entre o número de células total ao final do experimento em nenhuma linhagem para qualquer concentração de licopeno.

A maioria dos trabalhos que demonstraram redução na velocidade dos tumores utilizou doses supra-fisiológicas de licopeno. Porém, isso não diminui o valor da observação feita pelos estudos epidemiológicos da ação do licopeno como preventivo de neoplasias, mesmo que isso se dê pela associação do mesmo com outros alimentos antioxidantes da dieta.

Pode-se aumentar a concentração sérica de licopeno por meio da ingestão frequente de alimentos ricos nessa substância, de pasta de tomate ou de suplementação em cápsulas. A suplementação oral promoveu a diminuição do eritema solar nos casos observados.

A teoria mais aceita em relação à ação anticarcinogênica do licopeno é baseada na interrupção da apoptose induzida pela irradiação, o que pode ser medido pela atividade da caspase 3 – não é encontrada na pele não exposta à radiação.

A lesão aguda pela radiação UV também induz à elevação da atividade da mieloperoxidase, um produto da inflamação aguda, que se traduz clinicamente como edema, eritema, espessamento da epiderme e formação de *sunburn cells*. Substâncias que bloqueiam a mieloperoxidase e aumentam a ação fotoprotetora.

Ratos sem pelo receberam discos com licopeno a 0,05 μmol e 0,1 μmol e foram posteriormente irradiados com UVB. Clinicamente, a aplicação reduziu a espessura epidérmica ($P < 0,05$). Bioquimicamente, houve menor concentração da ornitina decarboxilase e diminuição da atividade da mieloperoxidase diretamente proporcional à maior concentração de licopeno. A análise imuno-histoquímica encontrou diminuição da caspase 3 e manutenção da atividade de antígenos nucleares de proliferação nuclear (PCNA).

■ Vitamina C

A vitamina C exógena é extraída de frutas cítricas, vegetais de folhas verdes e alguns animais. O ácido ascórbico, presente nesta vitamina, é formado, por sua vez, por três moléculas: ácido L-ascórbico, ascorbila-6-palmitato e fosfato de escorbil magnésio.

O ácido L-ascórbico é o mais eficaz e com maior atividade biológica em apresentações tópicas, entretanto, é de difícil estabilização, dependendo de fatores como pH e temperatura para que mantenha suas propriedades. É o mais completo de todos os antioxidantes cutâneos, mas seu ponto negativo é a fácil degradação pela exposição solar e pelo ozônio.

É ponto pacífico que o ácido ascórbico apresenta efeitos colagênicos, pois atua como cofator para a hidroxiprolina e hidroxilisina; a primeira estabiliza o colágeno sob condições fisiológicas, enquanto a segunda participa na formação das pontes entre as fibras colágenas, além de estimular e estabilizar a síntese do RNA do pró-colágeno. Todos os mecanismos envolvidos na colagênese pela vitamina C ainda não estão elucidados.

Linus Pauling foi um grande defensor do uso diário de altas doses de vitamina C oral, principalmente para alívio de gripes e resfriados, dando, com isso, o passo inicial para o estudo dessa vitamina. Em revisão sistemática realizada pela biblioteca Cochrane a partir de trabalhos utilizando doses acima de 200 mg/dia para prevenção e tratamento de resfriados, concluiu-se, na observação dos estudos, que houve menor intensidade e duração dos sintomas, porém não se encontrou diminuição na incidência de resfriados, não justificando a recomendação de altas doses de vitamina C como profilaxia para a população em geral.

A principal crítica ao uso elevado acima preconizado baseia-se no fato de a absorção gastrointestinal diminuir com doses acima de 200 mg e ocorrer excreção renal de praticamente toda dose extra de vitamina acima de 60 a 100 mg, variando de indivíduo para indivíduo. A dose recomendada para uso diário via oral para um adulto varia na literatura de 75 a 90 mg para mulheres e de 100 a 110 mg para homens (em formulações dermatológicas pode ser utilizada até a dosagem de 15%).

A vitamina C foi um dos primeiros produtos naturais, juntamente aos carotenoides, a serem interrogados e testados quanto à possibilidade de prevenção das lesões cutâneas promovidas por irradiação. Cobaias submetidas a dietas enriquecidas em ácido L-ascórbico em diferentes concentrações 0, 3, 5 ou 10% e expostas a 15 semanas de irradiação com UVB apresentaram menor número de neoplasias e maior tempo para aparecimento de carcinoma espinocelular.

Entretanto, o efeito protetor da tumorigênese pelo uso oral da vitamina C é controverso. Apesar de aumentar nos níveis séricos e cutâneos quando suplementada na dose de 500 mg/dia durante 8 semanas, a vitamina C não conseguiu comprovar efeito protetor contra os danos, aferidos por biópsia – e decorridas 6 h da exposição em humanos – causados pela radiação UV. Seu uso também não aumentou a DEM, não promoveu inibição da AP-1 nem exerceu efeito significativo sobre a oxidação da glutatona.

Voluntários saudáveis que ingeriram 1 g de ácido ascórbico e 500 UI de d-alfatocoferol 2 vezes/dia durante 3 meses foram avaliados quanto à DEM antes e após o uso da combinação – a escolha dessa combinação deve-se ao sinergismo apresentado pelas vitaminas apontadas, aumentando possivelmente a capa-

cidade antioxidativa de ambas. O resultado foi um aumento da DEM média de 80 para 113 mJ por cm² ($p < 0,002$).

A aplicação da vitamina C na pele parece apresentar efeitos antioxidantes, fotoprotetor, anti-inflamatório e anticarcinogênico mais consistentes que a suplementação oral. Publicações feitas desde 1982 têm sucessivamente demonstrado a capacidade preventiva da vitamina frente a lesões promovidas pela radiação. Seu uso promoveu redução do eritema solar em 52% e da geração de *sunburn cells* em 40 a 60%.

Uma aplicação de ácido ascórbico em 6 e 28 µmol conseguiu inibir a multiplicidade dos tumores em 39 e 76%, respectivamente. Relata-se a ingestão oral de ácido ascórbico mais uma vez não inibiu a promoção de tumores, mas pareceu, por outro lado, estabilizar os queratinócitos e recuperar a junção dermoepidérmica (mantendo-a próxima ao índice normal), possivelmente pela inibição do fator de transcrição nuclear NF-κβ.

O mecanismo de ação da vitamina C é sobretudo antioxidante, capturando os radicais livres. As novas linhas de pesquisa estão direcionadas ao seu uso combinado com substâncias estabilizadoras, como a vitamina E e o ácido ferúlico, de maneira a aumentar as suas potência e efetividade. Trabalhos com essa combinação encontraram diminuição das mutações dos dímeros de piridina derivados da radiação UVB.

Além disso, a vitamina C é um ativo consagrado, utilizado amplamente e com bons resultados. Embora seu uso como nutracêutico na prevenção do câncer de pele seja controverso, seu uso tópico, principalmente na associação ao ácido ferúlico e vitamina E apontada no parágrafo anterior, vem demonstrando maior estabilidade da formulação, evitando degradação indesejada das substâncias, aumento da ação antioxidante por sinergismo e acarretando, consequentemente, aumento na capacidade fotoprotetora.

■ Vitamina D

Muito conhecida por sua importante atuação nos metabolismos do cálcio e fósforo quanto à saúde dos ossos, novos trabalhos têm demonstrado o importante papel da vitamina D no sistema imunológico e na biologia do câncer, em especial nos cânceres de cólon, próstata, mamas e no linfoma, com evidências epidemiológicas associando esses cânceres a tal deficiência vitamínica.

A vitamina D pode ser obtida por meio da exposição solar aos raios UVB e pela dieta (incluindo fígado, salmão, sardinhas, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau etc.), sendo que, para a maioria da população, os níveis adequados de vitamina D são obtidos pelo somatório dessas duas fontes. Em geral, a dieta normal não consegue suprir a quantidade necessária – mesmo quando há consumo de alimentos fortificados com tal vitamina – e a suplementação para obter níveis séricos adequados seria o ideal. A OMS reconhece que os riscos de se apresentar deficiência desta vitamina são menores do que o risco de se desenvolver câncer de pele devido à exposição solar e, por isso, mantém suas orientações para proteção solar inalteradas.

Alguns trabalhos mostram que não há um paralelo entre tempo de exposição solar e produção de vitamina D, sendo que vários fatores influenciam o estímulo solar à sua produção: cor da pele, quantidade de pele exposta, tempo de exposição, hora do dia, estação do ano, distância do equador, existência ou não de nuvens, poluentes ou outras substâncias dispersas na atmosfera.

A quantidade necessária ao ser humano de vitamina D ainda não foi definida, mas vários grupos têm determinado que uma ingestão de 800 UI por dia para adultos seria o ideal; portanto, no caso de suplementação, ela pode ser feita VO ou, em casos de má absorção, intramuscular (IM) – ainda não há definição dos níveis séricos ideais. Alguns fatores condicionam a absorção desta vitamina; dentre eles, pessoas com síndrome de má absorção de vitamina D e com doenças inflamatórias intestinais.

A suplementação de vitamina D parece ser segura em adultos, com trabalhos apresentando doses seguras de até 10.000 UI por dia para adultos e 3.000 UI para crianças; contudo, deve-se observar que há mais risco de desenvolvimento de cálculos renais em pacientes usando vitamina D.

Em estudo randomizado avaliando fraturas em pacientes em grupo-controle, separados nos grupos uso de cálcio e uso de cálcio e vitamina D, houve menor desenvolvimento de tumores no grupo com uso das duas substâncias (2,9%), intermediário nos pacientes com uso apenas de cálcio (3,8%) e maior no grupo-controle (6,9%).

Na pele, a vitamina D atua como importante regulador da diferenciação de queratinócitos e fibroblastos e tornou-se um tratamento padrão na psoríase, por sua habilidade em inibir a proliferação queratinocítica, pois ela age ativando o receptor da vitamina D como se fosse um hormônio esteroide. *In vitro*, pré-tratamento com 1,25(OH)₂ reduz dímeros timidina e apoptose de queratinócitos induzidos por RUV – sem, contudo, haver ainda a completa elucidação do mecanismo desta operação. Em trabalhos com aplicação *in vivo* de 1,25(OH)₂ antes da irradiação com RUV, houve aumento de p53, diminuição de óxido nítrico e menor quantidade de dímeros de pirimidina, se comparado ao placebo.

Haveria uma ação protetora da vitamina D com relação ao melanoma, por mais controverso que isso possa parecer. Há aumento da taxa de sobrevida em pacientes com melanoma inicial que se expõem ao sol, além de existir mortalidade 50% menor nos pacientes de melanoma com dano solar crônico. Como a exposição solar leva ao aumento dos níveis de vitamina D, pesquisadores têm atribuído a ela efeito antiproliferativo e pro-apoptótico. Também se questionou se esse efeito seria devido à ação da melanina ou de outros fatores. Há também questionamentos se a suplementação de vitamina D traria os mesmos benefícios, pois, como a vitamina D regula o metabolismo do cálcio, há a hipótese de que o cálcio, e não a vitamina D, esteja ligado a esta quimioproteção. Apesar dos vários trabalhos bastante promissores, ainda são necessários estudos clínicos randomizados para averiguar o real papel dessa vitamina na prevenção do câncer de pele e endossar seu uso tópico ou sistêmico com essa finalidade. Estudos ainda mostram resultados controversos com sua suplementação no tocante ao aumento e à diminuição da incidência de câncer de pele não melanoma. A OMS reconhece a importância dos níveis de vitamina D apenas para o câncer colorretal.

■ Vitamina E

Os tocoferóis (vitamina E) são moléculas lipossolúveis e antioxidantes que se ligam às membranas celulares em todos os tecidos do corpo. Na sua forma natural, provêm de uma dieta rica em castanhas, óleos vegetais e folhas verdes.

Sua principal função é manter a viabilidade das membranas celulares, prevenindo a peroxidação lipídica causada por radi-

cais livres. Na pele, a vitamina E é distribuída pelo sebo, sendo abundante nas camadas mais profundas do estrato córneo.

A aplicação tópica é vantajosa, pois a poluição e a exposição à radiação ultravioleta depletam vitamina E do estrato córneo, e a reposição de tocoferol na pele previne a oxidação das estruturas lipídicas e proteínas daquele estrato.

Estudos em pele de coelhos e camundongos (*in vivo*) demonstraram que o alfatocoferol, forma natural mais proeminente de vitamina E, apresentou ação protetora contra eritema, peroxidação lipídica, imunossupressão e carcinogênese induzida pelas radiações ultravioleta. O mecanismo de prevenção da fotocarcinogênese pelo tocoferol deve-se à inibição da formação de dímeros de ciclobutano pirimidina. Tais estudos ainda sugerem que a incorporação de compostos de tocoferol em produtos de proteção solar previne o fotodano ao DNA.

■ Nicotinamida

A nicotinamida é a forma amida da vitamina B₃ niacina (ou ácido nicotínico), sendo encontrada em diversos alimentos de origem vegetal e animal, como fígado, derivados do leite, sementes, vegetais de folhas escuras, café e chá; sua absorção pelo intestino dá-se por difusão passiva ou dependente de sódio. No fígado, a vitamina B₃ também pode ser sintetizada endogenamente, a partir do triptofano.

A capacidade de converter triptofano em niacina varia em cada indivíduo, sendo aumentada pelo consumo de proteínas na dieta e diminuída com o consumo exagerado de leucina.

A dose recomendada de nicotinamida para adultos é de 16 NE por dia para homens e 14 NE para mulheres. A nicotinamida excedente é metilada e oxidada no fígado e excretada por via renal.

Em aplicações tópicas, sua absorção pode chegar a 10%, de acordo com o veículo. Muito bem tolerada pelo organismo, seu uso pode causar raros efeitos colaterais (náuseas, vômitos, tonturas, toxicidade hepática, cefaleias, fadiga), em geral quando em administração oral em altas doses.

Em alguns trabalhos, inclusive, há indicação de que pacientes com câncer têm maior risco de deficiência de niacina.

A nicotinamida é também a precursora de enzimas bastante importantes na resposta celular à genotoxicidade: a nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD⁺), coenzima essencial na produção de energia celular (ATP), e a enzima nuclear poli-ADP-ribose polimerase-1 (PARP-1).

O NAD⁺, por sua vez, é um *scavenger* de radicais livres, relacionado com a via do cálcio, apoptose ou necrose, de acordo com a intensidade de dano causado ao DNA. Já a PARP-1 tem inúmeros papéis na resposta ao DNA danificado, atuando na estabilidade genômica e no reparo do DNA, na regulação da transcrição, na apoptose e no correto funcionamento dos telômeros.

A niacina oral é eficiente em prevenir imunossupressão e carcinogênese induzida por UV. A niacina é importante no

mecanismo de reparo celular via p53 e poliadenosina 5' difosforribose-ribose polimerase. Sem sua suplementação, a radiação UV depleta níveis de NAD⁺, o que diminui os mecanismos de reparo e vigilância de alterações do DNA.

A niacina oral causa rubor devido à vasodilatação periférica que provoca, tornando seu uso tópico mais conveniente. A nicotinamida não está associada a este efeito.

A aplicação tópica de nicotinamida a 5% em estudo clínico antes da irradiação com UV preveniu imunossupressão, medida pelo teste de Mantoux. Estudo controlado com placebo, usando um derivado lipofílico do ácido nicotínico em 96 pacientes, mostrou em 12 semanas o aumento importante de NAD⁺ e da DEM em 10%, além de espessamento do estrato córneo em 70%, se comparado com o placebo. Fora isso, ocorreu a melhora da barreira cutânea com diminuição de 20% da perda de água transepidérmica. A administração oral mostrou os mesmos efeitos protetores.

Vários estudos mostram que a nicotinamida oral e tópica é segura sem causar efeitos inflamatórios ou irritantes da pele e sem propriedades carcinogênicas. A administração de doses 300% maiores do que o necessário não se mostraram carcinogênicas.

Um resumo dos estudos que avaliam os benefícios da nicotinamida no câncer de pele está mostrado na Tabela 46.3.

► Compostos fenólicos

A capacidade antioxidante é definida como a capacidade de um componente em reduzir os pró-oxidantes. O teste de capacidade de absorção de radicais livres de oxigênio (ORAC) determina a atividade de eliminação dos radicais livres contra os radicais peroxil, tanto para substâncias solúveis em água como em lipídios, medindo a capacidade de eliminação de antioxidantes em nutrientes, ou, *in vivo*, contra os radicais de peroxil, uma espécie reativa de oxigênio (as ROS) encontrada no organismo.

O ORAC é o método de escolha para testes antioxidantes *in vivo* e *in vitro* de marcadores bioativos. Um tipo de vitamina E hidrossolúvel (Trolox®) é utilizado como parâmetro de calibração do teste ORAC e seu resultado é expresso em micromole Trolox equivalente – TE por grama (TE/g). O ORAC é uma medida válida e significativa da capacidade antioxidante de um ativo.

Os antioxidantes sequestram radicais livres gerados pelo metabolismo celular e pela exposição à radiação ultravioleta. O uso de antioxidantes tópicos fortalece a atividade dos antioxidantes endógenos, proporcionando proteção adicional ao estresse oxidativo.

Estudos recentes demonstram que os polifenóis inibem a atividade das metaloproteinases (MMP), enzimas proteolíticas, zinco-dependentes, com ação no remodelamento da

Tabela 46.3 Resumo de trabalhos avaliando efeito da nicotinamida no câncer de pele.				
Animal usado	Carcinógeno	Forma de administração da vitamina	Dose	Efeito na carcinogênese
Rato	UV	Tópica	200 mM	Inibição
	UVB	Oral por meio da dieta	0,5% e 1% por meio da dieta	Inibição
	TPA	Tópica	150 mM	Inibição
	DMBA e óleo de cróton	Oral	0,2% por meio da dieta	Nenhum

matriz extracelular e em processos de migração de células normais, malignas e inflamatórias na angiogênese. As radiações UVA e UVB levam ao aumento das MMP-2 (gelatinase A) e MMP-9 (gelatinase B), com importante papel na formação da elastose dérmica, fotoenvelhecimento e progressão de células tumorais pela degradação do colágeno tipo IV, um dos principais componentes da membrana basal.

■ Açoça

Saraca asoca ou índica (açoça ou ashoka) é originária da Índia e do Sri Lanka, onde participa da vida religiosa local. Pertence à família Caesalpiniaceae.

A ação anticarcinogênica tópica da *Saraca asoca* foi testada em camundongos. Os tumores foram induzidos pela aplicação de 7,12 dimetilbenz(a)antraceno (DMBA) 2 vezes por semana durante 3 a 20 semanas. Trinta minutos antes de os animais receberem DMBA, foram utilizadas duas concentrações da fração flavonoide (5 mg e 10 mg/kg) derivadas do extrato de flores da açoça no mesmo local.

Houve a redução no número total de tumores, assim como ocorreram menos tumores por rato (71%), e o tempo para aparecimento do primeiro tumor foi postergado, comparando-se com o grupo controle. Na avaliação dos pontos de bloqueio promovidos pela açoça, encontrou-se diminuição dos níveis de marcadores bioquímicos pró-inflamatórios como a rhodanese, mieloperoxidase e beta-D-glucuronidase e o aumento das substâncias indutoras da apoptose, como hexoquinase e caspase 3.

A purificação e a análise química do extrato da casca de açoça revelou que a epicatequina foi a maior responsável pela ação antitumoral observada.

■ Assa-fétida

Ferrula assefoetida, conhecida popularmente como *assa-fétida*, tem o nome científico *Ferula narthex*. Cabe salientar que o termo *assa-fétida* também é utilizado para denominar uma goma resinosa feita do rizoma de múltiplas plantas do gênero *Ferrula*. As outras plantas do gênero podem apresentar propriedades semelhantes; aqui, porém, é importante observar qual a goma utilizada, para que este dado não constitua em viés.

O TPA é capaz de induzir eventos marcadores da carcinogênese, como a atividade da ornitina decarboxilase, da xantina oxidase e o aumento nos níveis de peróxido de hidrogênio, promovendo o estresse oxidativo. Assim sendo, em estudo no qual se utilizou o mesmo modelo experimental de TPA para investigação da ação antioxidante dessa planta, fizeram uso de cobaias tratadas, antes da aplicação do TPA, com *assa-fétida* tópica, nas concentrações de 300, 400 ou 500 µg/200 µl acetona/animal, apresentando, ao final, a reversão de todos esses marcadores ($p < 0,01$). A *assa-fétida* apresenta também, provavelmente, potente ação antioxidante, por ser rica em pinenos, sesquiterpeno, cumarina e outros compostos fenólicos, conferindo proteção contra os radicais livres e seus produtos.

■ Chás verde e preto

O chá de que se fala aqui é uma bebida feita a partir de folhas da *Camelia sinensis*, uma planta sempre verde de climas amenos. De acordo com sua manipulação, pode dar origem ao

chá verde ou preto, bebida rica em antioxidantes polifenóis. No Brasil, usamos o termo chá de maneira mais abrangente, para denominar vários tipos de infusão de plantas.

O chá verde é uma das bebidas mais consumidas no mundo, sendo ingerida pelos chineses, há mais de 3.000 anos. Dentre a população mundial, seu consumo perde apenas para o de água e é feito a partir das folhas secas não fermentadas da *Camelia sinensis*. De acordo com seu cultivo (sob o sol ou parcialmente sob o sol), processamento e época de coleta, recebe diversos nomes dentro das culturas japonesa e chinesa. Tem propriedades antibacterianas, antioxidantes e antitumorais. Sua composição varia bastante de acordo com o clima, a estação do ano, as práticas de horticultura, a variedade e a idade das folhas. Uma xícara de chá verde contém em média de 30 a 40% de catequinas, incluindo epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), epicatequina-3-galato (ECG) e epigalocatequina-3-galato (EGCG). Outras catequinas também são encontradas em menores proporções.

Flavonoides como quercetina, caempferol, miricitina e seus glicosídeos também são encontradas no chá verde, que também se apresenta na forma de cápsulas e de cremes para uso tópico.

Já o chá preto é produzido após maceração das folhas oxidadas naturalmente pela fermentação. Devido a este processo, grande parte das catequinas são convertidas em teaflavinas (TF) e tearrubiginas poliméricas. As TF são caracterizadas por um anel benzopropolono responsável por seu sabor característico, sendo que o chá pronto tem em média de 3 a 10% de catequinas, 2 a 6% de teaflavinas e 15 a 20% (ou mais) de tearrubiginas. Os estudos associando seu uso à quimioprevenção do câncer são mais recentes do que aqueles disponíveis para o chá verde.

A cafeína, por sua vez, é encontrada em concentrações de 2 a 5%, tanto no chá verde quanto no preto.

Vários estudos em diversos modelos animais atribuem aos potentes polifenóis do chá e à cafeína efeito inibidor da tumorigênese em diversos órgãos como pele, pulmões, cavidade oral, estômago, esôfago, intestino delgado, cólon, bexiga, fígado, pâncreas, próstata e mamas. Seu componente polifenol mais estudado, ativo e abundante é a epigalocatequina-3-galato (EGCG).

O chá é um importante quelante de íons metálicos como Fe^{3+} , e seus componentes polifenóis, por meio de seus radicais di-hidroxi e tri-hidroxi, podem envolver espécies reativas como radicais superóxido, oxigênio livre, ROS hidroxila, óxido nítrico, dióxido de nitrogênio e peroxinitrito; porém, estas mesmas estruturas, em contato com o oxigênio atmosférico ou pH alcalino ou neutro, podem perder rapidamente sua capacidade antioxidante. A EGCG é ainda lábil em altas temperaturas e rapidamente se oxida em contato com o ambiente, de modo que esta é a conveniência de seu uso, pela associação ao estabilizante hidroxitolueno butilado (BHT), e sua manutenção em baixas temperaturas – devido ao fato de formulações hidrofilicas para uso tópico sem BHT mostrarem perda de 10%, quando armazenadas a 37°C. A sua estrutura polifenólica ainda o torna importante doador de ligações de hidrogênio, capaz de se ligar fortemente ao ácido nucleico e a proteínas.

Os mecanismos moleculares de seu efeito preventivo estão apenas começando a ser compreendidos. Há diversos deles propostos em culturas de linhagens celulares, mas, em vários trabalhos, são usadas concentrações muito altas de EGCG, o que deixa dúvidas quanto à relevância do EGCG *in vivo*. A

maioria dos estudos disponíveis em humanos em sua modalidade de administração oral são estudos epidemiológicos realizados na Ásia, por meio dos quais os pesquisadores tentaram avaliar o risco de desenvolvimento de câncer em consumidores e não consumidores de chá, procurando excluir diferenças de estilo de vida entre os dois grupos. Devido à complexidade e ao enorme número de variáveis envolvidas neste tipo de estudo, dificilmente pode-se tirar dele conclusões firmes.

Apesar dos vários estudos em modelos de carcinogênese terem mostrado a eficácia do chá, os dados epidemiológicos ainda permanecem confusos, sendo que mecanismos primários de prevenção do câncer ainda não foram esclarecidos. Há diversos trabalhos ligando o uso do chá à quimioprevenção do câncer de pele (sem estudos negativos neste tipo de câncer), porém há estudos negativos de seu uso em diversos outros tipos de câncer que merecem mais investigações.

Uma pesquisa feita junto a mulheres americanas de ascendência asiática consumidoras regulares de chá mostrou efeitos protetores contra o câncer de mama, em comparação àquelas que não o consumiam; em outra avaliação observou-se a diminuição dos riscos de câncer de esôfago em não fumantes. Há também o dado de que os pacientes com câncer de esôfago tinham maior hábito de tomar chá do que aqueles sem esse câncer. Outros resultados contraditórios foram encontrados em trabalhos com outros tipos de câncer.

O chá mostrou atividade protetora contra o câncer de pele em modelos de tumorigênese química e induzida por UV. Os resultados mostraram que a EGCG e a cafeína têm efeitos inibidores da oncogênese, quando aplicadas topicamente.

A administração oral do chá leva a doses detectáveis no plasma, com picos por volta de 1 h após, mas a biodisponibilidade dos polifenóis na pele é baixa nestes casos, sendo os efeitos inibitórios da carcinogênese, em tal situação, geralmente atribuídos à cafeína.

A EGCG mostrou em estudos em cobaias ser protetora contra carcinogênese com estímulo à apoptose, à supressão de proliferação celular e à inibição da angiogênese.

Vários estudos demonstraram que os polifenóis do chá protegem contra a resposta inflamatória e a imunossupressão induzida pelos raios UVB, bloqueando a infiltração de células CD11⁺ e a diminuição da produção de IL-10 na pele, além do aumento da produção de IL-12.

Sua absorção via tópica é bem mais lenta em pele humana em comparação à pele de ratos. Um trabalho em pele de cadáver mostrou absorção de 0,9% da concentração aplicada em 24 h de incubação. Ainda assim, usado topicamente, o chá diminui os danos causados pelas radiações UVA e UVB de modo diferente da concedida pelos filtros solares tradicionais, de modo que seu uso em conjunto com estes traz potencial de melhora da fotoproteção contra os raios UV.

Há diversos relatos de não toxicidade e excelente tolerabilidade do chá, sendo que ele é usado em culturas asiáticas há milhares de anos, com poucos efeitos colaterais ou perigosos. O consumo de altas quantidades de chá pode levar a deficiências nutricionais, alterando a absorção do ferro. As elevadas concentrações de cafeína presentes nesta bebida, por sua vez, também sempre devem ser levadas em consideração, especialmente em mulheres grávidas ou em fase de amamentação e em pacientes portadores de arritmias. O excesso de cafeína ainda pode causar náuseas, alterações do sono e aumento da frequência urinária.

■ Coffeeberry®

Coffeeberry® é um complexo antioxidante natural, extraído do fruto semimaduro da *Coffea arabica*. A potente ação antioxidante somente é obtida quando todo o fruto é processado antes da maturação, o que evita a contaminação por micotoxinas.

O extrato de Coffeeberry® é rico em polifenóis, incluindo o ácido clorogênico (ácido cafeico e ácido quínico), proantocianidinas e ácido ferúlico. Estudos mostram que a capacidade antioxidante de Coffeeberry®, segundo o teste ORAC, está entre 15.000 e 17.500 TE/g, superior a outros antioxidantes naturais, como a já consagrada vitamina C (200 e 1.900 TE/g), o chá verde (1.200 e 11.000 TE/g), o extrato de romã (2.500 e 3.000 TE/g) e a vitamina E (200 e 1.400 TE/g). Atualmente, sua concentração em cosmecêuticos de uso tópico varia de 0,1 a 1,5%.

O ácido clorogênico, presente no extrato de Coffeeberry®, demonstrou reduzir o eritema induzido por UVB (*in vivo*), proteger a pele contra o dano oxidativo induzido por UVA e UVB (*in vitro* e *in vivo*) e contra a fragmentação do colágeno, induzida por radicais livres devido à inibição da atividade da MMP-9 (*in vitro*). Já as proantocianidinas auxiliam no reparo do DNA dos queratinócitos, inibem a pigmentação induzida pelos raios UVA e UVB e conferem proteção estrutural dos componentes dérmicos, como o ácido hialurônico, o colágeno e a elastina, além de contribuir para a melhora da elasticidade, flexibilidade e hidratação cutânea.

O ácido ferúlico presente neste ativo auxilia na redução do eritema induzido por UVB (*in vivo*) e tem ação sinérgica com as vitaminas C e E. Sua propriedade lipofílica facilita a permeação do estrato córneo.

Biopsias de pele, realizadas em estudo de segurança e eficácia do uso de Coffeeberry® no processo de fotoenvelhecimento, mostraram aumento dos colágenos dérmicos dos tipos I e IV, menor atividade de MMP-1 e a diminuição da resposta inflamatória.

Um estudo *in vitro* comparou a atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD), ambas enzimas de homeostase redox, em cultura de queratinócitos humanos submetidos à radiação UVA e UVB, com o propósito de verificar a propriedade antioxidante biológica do extrato do fruto de *Coffea arabica* a 1,5%. Os resultados mostram a importante atividade antioxidante do Coffeeberry®, por meio da estimulação das enzimas de homeostase redox CAT e SOD e, consequentemente, do sistema antioxidante natural da pele, promovendo a manutenção da integridade tecidual cutânea, a qual é alvo constante da ação nociva do estresse oxidativo.

■ Curcumina

A curcumina (ou diferuloilmetano) é um componente de cor amarelo-alaranjada derivado do tempero indiano turmerico originário da cúrcuma longa, frequentemente encontrado no pó do *curry*. Há análogos sintéticos com diferentes substituições na posição 4 do grupo fenil.

Não há toxicidade conhecida nem efeitos colaterais importantes relativos a este ativo e, na Índia antiga, ele era usado para tratar várias doenças como reumatismo, dores no corpo, problemas intestinais e várias outras condições. Aplicado em forma de pasta na pele, é um costume deste país, assim como da Malásia, levantando a possibilidade sobre a atividade protetora contra o câncer de pele, fato agora em estudo. Além disso,

a prática de aplicar curcumina na pele pode levar a uma alteração da coloração da cútis difícil de ser eliminada.

A curcumina atua no câncer, modulando vários alvos moleculares, embora seu mecanismo exato de atuação ainda não esteja completamente elucidado. Em 1988, mostrou-se, pela primeira vez, seu efeito antimutagênico no teste *Ames Salmonella*.

Estudos *in vitro* mostram que a curcumina mata células cancerosas e reduz o crescimento das células cancerosas sobreviventes, reduzindo o desenvolvimento do câncer e a diminuição do tamanho de tumores.

Seu mecanismo exato de ação ainda não está definido, mas parece atuar na iniciação, promoção e progressão do câncer. Em ratos, provou-se que 10 μmol de curcumina modularam a transdução transmembrana via PKC, afetando as alterações bioquímicas e moleculares induzidas por TPA na pele do rato.

Também leva à apoptose por aumento dos níveis de p53 e por outro mecanismo independente do p53 e mostrado em células humanas de melanoma, sugerindo a indução de um receptor de membrana Fas induzindo a ativação de caspase 8.

Foi medido o efeito profilático da curcumina via oral e tópica em câncer foto (UVA) ou quimioinduzido – embora exista seu uso por estas vias, ele é restrito, devido à sua coloração e por ela não ser solúvel em água. Esse efeito foi induzido com aferição da atividade de diversos oncomarcadores, como a ornitina decarboxilase (ODC), os níveis de ciclo-oxigenase, a lipo-oxigenase epidérmica, o conteúdo de glutathione epidérmico, o edema epidérmico induzido por ácido araquidônico e a oxidação de bases de DNA. Também foi aferido o número de tumores por rato e o volume de tumores por rato, com a diminuição de todos os parâmetros, uma vez comparado com o controle dose-dependente.

Pode ser detectada no sangue em altas doses, mas parece apresentar biodisponibilidade relativamente baixa – por ser rapidamente metabolizada, sendo necessárias doses mais altas em órgãos que não fazem parte do tubo digestivo. Muitas pesquisas vêm sendo feitas buscando um análogo sem essas limitações ou sua associação a outras substâncias para aumentar sua absorção e biodisponibilidade. Para tanto, foram até formuladas microemulsões para possibilitar melhor absorção percutânea.

Não há dose definida para o uso, mas alguns médicos recomendam tomar uma colher de chá a cada refeição.

Além do exposto, em diversos novos estudos, a curcumina tem se mostrado importante, atenuando o estresse oxidativo e suprimindo a inflamação derivada do dano solar. Além disso, um trabalho desenvolvido em ratos albinos submetidos à ingestão de arsênico (que causa instabilidades genéticas e, por isso, tem grande potencial carcinogênico) mostrou importante efeito protetor quando havia administração de curcumina a 5, 10 ou 15 mg/kg/dia, com consequentes diminuições de formação das ROS, da peroxidação lipídica e do conteúdo proteico. Também houve menor consumo de antioxidantes como a catalase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e glutathione no fígado dos ratos.

A curcumina também apresenta potente ação citotóxica. Em outro estudo, ela foi avaliada juntamente com outros fitoquímicos presentes na dieta; em tratamento simultâneo à administração de arsênico, foi demonstrada maior proteção do DNA (avaliada por ensaio *comet*) e menor produção das ROS (avaliação usando 2'7'-diclorofluoresceína di-hidroacetato), dentre diversos compostos.

Estudo sem grupo-controle mostrou ação pró-oxidante no uso conjunto com o tamoxifeno, embora, neste caso, a curcumina tenha sido usada em doses mais elevadas, induzindo apoptose e autofagia em algumas linhagens de células de melanoma, cuja ação se deu mesmo após a suspensão da terapêutica.

Em linfoma cutâneo de células T, administração oral em doses de até 8 g por dia mostrou não toxicidade e efeitos diretamente relacionados a tempo e dose de tratamento, com indução seletiva de apoptose associada a *down-regulation* de STAT-3 e NF- κ B em células de linfoma.

Em câncer de outros órgãos, como de cólon, vem sendo usada junto a outros tratamentos, com bons resultados.

Apesar dos efeitos benéficos, é indicada cautela ao tratar paciente com história de cálculos renais, por existir correlação com metabolismo do oxalato ou com histórico de sangramento gastrointestinal. Deve-se evitar uso concomitante com anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides, imunossupressores, anticoagulantes. Pode diminuir a ação de alguns medicamentos usados no câncer, devendo ser evitada em pacientes em quimioterapia. Gestantes e lactantes devem evitar seu uso.

■ Tanaceto (Feverfew®)

O sesquiterpeno lactona partenolídio é o principal ativo extraído da planta *Chrysanthemum parthenum* ou artemísia, membro da família Compositae. Sua composição é complexa e, além do partenolídio, apresenta flavonoides glicosídicos e pinenos, dentre outras moléculas ativas. O chá de tanaceto tem ação antipirética. Também é amplamente utilizado para tratamento de cefaleia, pelas modulações da serotonina e da artrite, devido a sua ação anti-inflamatória.

Entretanto, como o partenolídio propriamente dito causa dermatite de contato, foi desenvolvido um extrato purificado livre do mesmo e sem seu efeito irritante, mas mantendo a propriedade anti-inflamatória não hormonal. A purificação do extrato é em média de 97% – por isso, pessoas previamente sensibilizadas ao partenolídio podem, mesmo com o extrato purificado, apresentar teste de contato positivo e dermatite de contato.

Os estudos atuais, que visam demonstrar suas propriedades antioxidantes, são conduzidos com o extrato purificado. Não há ainda uma recomendação formal das concentrações para aplicação tópica, com intuito de prevenção das neoplasias cutâneas. As concentrações mais utilizadas variam entre 0,3 e 1% nos trabalhos.

Um problema real é quanto à origem e ao processamento da planta para produção do extrato. Cada fornecedor manufatura diferentes partes da planta (flor, folha ou caule) e o mesmo fornecedor pode variar quanto à proporção de partes utilizadas, o que pode levar a variações na eficácia. Os trabalhos científicos geralmente utilizam plantas coletadas por profissional experiente em um mesmo momento de um herbário e, na maioria das vezes, somente uma parte é utilizada para produzir todo o extrato estudado. Os solventes utilizados também influenciam o resultado final, sendo o etanol a 50% provavelmente o melhor solvente.

O extrato purificado de tanaceto parece atuar em vários pontos da carcinogênese. Por exemplo, como antioxidante no bloqueio às ROS, evitando a glicação de proteínas e DNA.

A ativação de fatores de transcrição e sinais de transdução pela radiação resultam no aumento de expressão do ativador

de proteína 1 (AP-1), do NF- κ B, do fator nuclear células T ativadas e de subtipos específicos de proteinoquinase C (PKC). A PKC tem ligação direta com a regulação da proliferação celular, bem como com a morte e o prolongamento do tempo de vida da célula, pelo estímulo a genes específicos envolvidos nos mecanismos do ciclo celular via AMP cíclico, sendo passo importante na geração e perpetuação de células de linhagem tumoral.

Em culturas de células epidérmicas de cobaias, o extrato inibiu a ativação do AP-1 induzido por UVB, sua ligação ao DNA e posterior transcrição. Em trabalho semelhante mais recente, desenvolvido por Won *et al.* (2004), foi sugerido que o ponto de bloqueio na via de promoção de apoptose provavelmente é prévio ao AP-1, em seu efeito regulador à PKC. O tanaceto modulou a produção de PKC, estimulando as isoformas pró-apoptóticas e inibindo as antiapoptóticas.

In vitro, a ação pró-apoptótica do tanaceto induziu a morte em células de carcinoma hepatocelular e de câncer de mama, pela ativação da via das caspases e posterior disfunção de mitocôndrias. Estão ainda sendo feitos estudos para verificar se essa ação se estende aos melanomas cutâneos, pois células de melanoma colocadas em meio rico em tanaceto apresentaram menor adesão intercelular, enquanto as células melanocíticas derivadas de metástases foram mais suscetíveis à apoptose do que células derivadas de tumores em fase de crescimento vertical e melanócitos saudáveis. Questiona-se, porém, a possibilidade do uso do tanaceto como uma terapêutica futura para melanomas metastáticos.

O tanaceto é também, sabidamente, um potente anti-inflamatório, com ações variadas na modulação da quimiotaxia de neutrófilos, ativação de citocinas, liberação de mediadores do óxido nítrico e expressão de moléculas de adesão dos queratinócitos.

Possivelmente há contribuição de uma via inflamatória na fotocarcinogênese, pois a UVB produz aumento de COX-2, convertendo ácido araquidônico livre em prostaglandinas (PGE). Como o tanaceto apresenta efeitos anti-inflamatórios contra a ciclo-oxigenase, foi questionado se essa atuação se estenderia à COX-2 induzida pela irradiação UVB.

Ratos expostos à radiação UVB e alimentados com extrato purificado 1 mg/dia apresentaram diminuição no número e tamanho de papilomas e maior tempo de latência até o aparecimento dos mesmos, mas não foi encontrada inibição de COX-2 epidérmica. Paralelamente, observou-se menor hiperplasia epidérmica e eritema secundários à radiação.

Os trabalhos realizados abrem um leque de utilidades para esse derivado natural, tanto na prevenção quanto na possível diminuição direta de células tumorais, mas, como se pode observar, ainda estão em fase de avaliação *in vitro* ou de modelos experimentais.

■ Gengibre

Zingiber officinale é uma planta da família Zingiberaceae rica em compostos fenólicos como o gingerol, o shagaol, os pradols e os gigerolidióis, que apresentam propriedades anti-inflamatórias.

A parte comestível da planta é o rizoma, que pode ser consumido fresco, seco, em conserva ou cristalizado. É utilizado tanto na alimentação quanto no tratamento de náuseas, vômitos, dor articular e cólicas menstruais (principalmente nas medicinas chinesa e indiana) pela ingestão pura, na forma de chás e sucos ou ainda aplicado como óleo de massagem na área acometida pela inflamação.

O componente mais abundante *in natura* é o 6-gingerol, entretanto, dos compostos apresentados, o que vem apresentando maior ação anti-inflamatória é o 6-shagaol. Pode-se aumentar a concentração de shagaol pela desidratação do gengibre fresco.

Popularmente é considerado preventivo de cânceres como os de intestino e de ovário. Em 2005, relatou-se menor incidência de tumores, induzidos em cobaias, de cólon, que receberam suplementação alimentar com gengibre.

O 6-gingerol, quando aplicado em camundongos, apresentou ação anti-inflamatória capaz de prevenir a carcinogênese por meio do forte bloqueio à estimulação da óxido nítrico sintetase e da COX-2. Também foi capaz de suprimir a ligação do NF- κ B ao DNA e o bloqueio da PKC. Ocorreu supressão da proliferação celular em G1 e indução de apoptose por aumento das caspases 3 e 9 e expressão do p53 nas mitocôndrias, eliminando células defeituosas e possivelmente cancerígenas.

Cobaias que receberam o 6-shagaol apresentaram melhores avaliações em todos os casos, se comparadas com as do 6-gingerol e da curcumina.

■ Genisteína

A genisteína é um componente da família das isoflavonas com ação estrogênio-símile. Também pode ser classificada como um polifenol.

Mulheres que consomem regularmente altas quantidades de soja durante a vida, como nos países asiáticos, apresentam menos incidência de câncer de mama. Caso essas pessoas o apresentem, os tumores têm seu desenvolvimento epigenético modificado, expressando menor quantidade de fatores de crescimento e de receptores.

Tem significativa ação contra radicais livres, porém parecer ter o ponto de atuação mais importante na reparação da lesão, induzida pela radiação, do nucleotídeo.

Epiderme de neonatos reconstituída e cultivada em meios com diferentes concentrações de genisteína (10, 20 ou 50 μ M) foi comparada com epiderme cultivada em meio padrão quanto ao bloqueio das vias de indução de neoplasias cutâneas ao ser exposta a 20 ou 60 mJ/cm² de UVB. As células dos meios ricos em genisteína apresentaram menor taxa de atipias e mitose, e a vacuolização celular proporcionalmente menor quanto maior a concentração, mesmo com o aumento da dose de UVB.

Ao se estudarem os mecanismos que propiciaram a menor imunorreatividade nuclear, foi observada uma consistente redução nos níveis dos dímeros de dipirimidas e nos antígenos nucleares de proliferação celular (PCNA), mesmo na dose de 60 mJ/cm² de UVB.

Por inferência, provavelmente a genisteína apresenta outros mecanismos de ação, em menor ou maior intensidade, semelhantemente aos outros polifenóis; entretanto, há poucos trabalhos *in vitro* e *in vivo* disponíveis dissecando especificamente as vias metabólicas de sua ação na carcinogênese cutânea.

■ Óleo de oliva

O óleo de oliva é um produto natural extraído do fruto da oliveira (*Olea europea* L.) e utilizado na alimentação humana em praticamente todos os continentes nos dias atuais. O óleo de oliva é classificado como extravirgem quando apresenta baixa acidez, com concentração de ácido oleico abaixo de 1 g/100 g, ou seja, menor que 1%.

Quanto a isso, um dado interessante: a população de áreas onde o consumo de óleo de oliva é alto apresenta menor incidência de eventos cardíacos e neoplasias em geral, sendo o consumo do óleo associado a frutas oleaginosas, grãos e peixes conhecido como *dieta do Mediterrâneo*. Esta proposta alimentar é rica em componentes antioxidantes, ômega 3, ácido oleico e compostos fenólicos – a partir de estudos epidemiológicos que observaram a relação entre a dieta do Mediterrâneo e a menor prevalência de doenças decorrentes do estresse oxidativo, por analogia pensou-se em uma possível ação preventiva do óleo de oliva frente às neoplasias cutâneas e em geral.

A radiação UVB leva a dano direto do DNA, mais especificamente nos sítios das dipiridimidas, gerando a produção de substâncias chamadas *fotoprodutos*. Dentre eles, os mais comuns são os dímeros de ciclobutano pirimida (CPD) e os fotoprodutos 6-4. Há relação direta entre a frequência da mutação do p53 e a quantidade de fotoprodutos resultantes da lesão dos sítios das dipiridimidas, estabelecendo o nexo entre a exposição UVB e o câncer de pele.

Outro mecanismo de produção de tumores é a ação indireta das ROS, geradas pelo estresse decorrente da irradiação sobre o DNA. Isso pode ser quantificado pela formação de 8-hidroxidioxi-guanosina (8-OHdG). Há indícios de que o acúmulo dessa substância leve a mutações na replicação do proto-oncogene *ras* e no p53.

Para verificar a possível atuação do óleo de oliva tópico como fator protetor para neoplasias cutâneas e qual o mecanismo de atuação, utilizou-se modelo experimental em cobaias. Três grupos de camundongos foram irradiados com UVB na dose de 3,34 kJ/m² por 32 semanas, no intuito de provocar neoplasias cutâneas não melanocíticas. O primeiro grupo não recebeu nenhum tratamento além da irradiação UV, o segundo recebeu óleo de oliva extravirgem puro aplicado diretamente na pele antes da sessão e o terceiro após. Os ratos que receberam o óleo após a irradiação apresentaram menor incidência de tumores e houve menor número de lesões por rato nesse grupo.

Nos três grupos foi identificada e quantificada, em amostra de pele da área irradiada, a formação de fotoprodutos 6-4, CPD e 8-OHdG. A formação de 8-OHdG foi menor no grupo que recebeu a aplicação do óleo após a exposição UVB. Não houve diferença nos níveis das outras substâncias, assim como não houve diferença nos grupos sem óleo ou no grupo com aplicação previamente à irradiação.

Isso corrobora a ideia de que o óleo de oliva tenha ação protetora por meio de efeito antioxidante, pois essa é a via de formação do 8-OHdG, sendo melhor aproveitado quando utilizado após a irradiação.

Não é possível prever se os produtos contendo óleo de oliva apresentarão a mesma ação, pois na investigação o óleo foi aplicado diretamente na pele; também não há como transportar esses resultados para o consumo oral. Entretanto, uma dieta saudável, rica em antioxidantes, é benéfica para a qualidade de vida e o funcionamento celular independentemente da prevenção ao câncer de pele.

■ Picnogenol

Picnogenol é um extrato aquoso da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster ssp atlantica*), cultivado na costa sudoeste da França. Esse ativo contém bioflavonoides: catequina, epicatequina, frutóis ácidos fenólicos (como o ácido ferúlico e o ácido cafeico) e taxifolina.

Em um estudo, a aplicação tópica de picnogenol ofereceu proteção significativa e dose-dependente contra a inflamação aguda, imunossupressão e carcinogênese, quando aplicado na pele após a irradiação UV diária. O picnogenol, portanto, parece ter potencial em fornecer fotoproteção para os seres humanos em papel complementar a protetores solares, com atividade comprovada quando aplicado na pele depois, e não antes, da exposição aos raios UV.

■ Extrato de romã

Punica granatum L., no Brasil conhecida como *romã*, é originária da Ásia Menor e do Mediterrâneo, sendo atualmente cultivada em mais de 100 países do mundo. É rica em potentes antioxidantes: o primeiro grupo, composto por polifenóis como catequinas, ácido gálico e ácido elágico; o segundo, por antocianidinas como delphinidinas, cianidinas e perlargonidinas – as cianidinas e perlargonidinas são responsáveis pela cor vermelho-alaranjada de frutas e flores como o gerânio e o morango.

Sua forte capacidade antioxidante é dada pela soma das substâncias que a compõem e é maior que a do vinho tinto e a do chá verde. Apresenta *in vitro* atividade anti-inflamatória, antiproliferativa e antitumorigênica.

Células mamárias neoplásicas colocadas em meio rico em extrato de romã apresentaram crescimento mais lento, com maior efeito antiproliferativo para o extrato fermentado contra o fresco. Quando o meio foi óleo da semente da fruta, houve menor adesão celular e invasão pelas células tumorais e ocorreu indução de apoptose celular. Efeito semelhante foi encontrado em linhagens de neoplasia de próstata, cólon e pulmão.

Os trabalhos realizados com o extrato de romã apresentaram resultados surpreendentes, pois, segundo esses estudos, ele seria um anticarcinogênico completo e de medidas preventivas, com ações de estímulo à ativação de mecanismos naturais de proteção contra a gênese de tumores e, por fim, bloqueio das vias de transcrição do DNA induzidas pela radiação. Ainda são necessárias repetições desses achados e estudos em humanos para comprovar as proposições atuais.

Ratos sem pelo alimentados com ração e suplementados com o extrato não apresentaram danos estruturais provocados pela radiação UVB – como a infiltração leucocitária, edema e hiperplasia epidérmicas. Metabolicamente, ele inibiu a geração de peróxido de hidrogênio e, conseqüentemente, a peroxidação de lipídios, principalmente da membrana celular. Sua participação no bloqueio da inflamação também foi importante, com redução na atividade da COX-2.

O estímulo aos fatores naturais de controle do dano celular foi observado na regulação do supressor tumoral p53 e do inibidor da ciclina quinase p21. Surpreendentemente, o extrato de romã não só evitou a diminuição da mesma forma como outros ativos, mas aumentou a expressão dessas substâncias. Isso abre a possibilidade de seu uso tanto na prevenção quanto no tratamento de tumores já formados, cujo mecanismo envolva a perda da inibição do p53.

Por fim, os produtos da radiação que poderiam iniciar a transcrição de DNA são bloqueados por ele na translocação nuclear do NF-κB e na ativação de IKKα, diminuindo a fosforilação e a degradação proteolítica de IκBα. Ao final, há diminuição na produção da proteína PCNA, um marcador direto de proliferação celular que teria concentrações aumentadas após exposição a UVB.

Em queratinócitos e fibroblastos submetidos a meios ricos em romã e posteriormente irradiados, foram encontrados mecanismos de bloqueio das vias da carcinogênese iguais aos descritos anteriormente para o extrato, suco e óleo de *Punica granatum*, sem diferença estatística entre eles.

O ácido elágico, isoladamente, apresenta grande parte dos efeitos descritos para a romã. Entretanto, como citado no início, o conjunto total de polifenóis e antocianidinas atuando no contexto da microbiologia celular é provavelmente o responsável pela variedade de ações promovidas pela *Punica granatum*. Na busca pela restauração dos mecanismos de proteção celular e eliminação dos promotores da carcinogênese, é imprescindível que todas as possibilidades de atuação sobre os pontos atualmente conhecidos e desencadeantes da mesma sejam utilizadas.

■ Resveratrol

O resveratrol é composto por polifenóis presentes na casca de uvas, sendo considerado um potente agente antioxidante, anti-inflamatório e antiproliferativo. Acredita-se que apresente atividade quimiopreventiva contra o câncer de pele e atividade antiproliferativa em tumores sólidos, por desencadear a apoptose, por meio da modulação de proteínas envolvidas na via mitocondrial de apoptose.

O resveratrol também evita a formação de adutos de DNA e, portanto, age no início do processo de tumorigênese mediante a interação com o receptor Ah, em vez de atuar somente na eliminação dos metabólitos ativos. Achados recentes em ratos avaliaram o efeito sinérgico de fitoquímicos, combinando resveratrol, ácido elágico e *Vitis vinifera* para uso tópico. Foi observada uma potente inibição da tumorigênese cutânea por meio da supressão da hiperplasia epidérmica, modulação da proliferação celular, inflamação, mutações pró-oncogênicas e apoptose.

■ Salix caprea

Salix caprea (SC) é uma espécie de salgueiro, nativo da Europa e da Ásia Central. A planta é rica em polifenóis de ação antioxidante, sendo os principais a luteonina, a quercetina e o di-hidrocanferol, enquanto a catequina, a isorametina, a naringerina, a galocatequina, a di-hidromircetina e a taxofolina estão presentes em menor quantidade.

O extrato utilizado para uso dermatológico pode ser obtido das flores e sementes desta planta, as quais têm alta concentração desses polifenóis. Estes, por sua vez, atuam principalmente diminuindo a concentração das ROS, evitando então a glicação do DNA e proteínas.

Já se observou que uma única aplicação tópica promoveu depleção significativa ($p < 0,05$) de antioxidantes cutâneos como glutathione, glutathione redutase, glutathione peroxidase, catalase, redutase, glutathione-S-transferase e a quinona. Houve também aumento na produção de peróxido de hidrogênio e da ornitina decarboxilase (ODC) e subsequente oxidação proteica, que pode ser mensurada por meio do conteúdo da proteína carbonil.

Os animais tratados 1 h antes de receber o TPA em dose única e diferentes concentrações do extrato de *Salix caprea* (0,5, 1,0 e 1,5 mg/kg/cm²) apresentaram maior recuperação nos níveis de antioxidantes, com média simples de 43% contra 18% dos não tratados. Maior frequência de significância estatística com $p < 0,01$ foi observada nos grupos de 1,0 e 1,5 mg/

kg. O pré-tratamento com *Salix caprea* resultou também em diminuição dos níveis de peróxido de hidrogênio, da ODC e na incorporação de proteína carbonil.

Salix caprea reduziu significativamente a promoção de tumores na pele de camundongos em uma proporção dose-dependente. A incidência diminuiu de 20 a 50% e de 50 a 63%, conforme a concentração utilizada.

Não há estudos disponíveis para avaliar a ação do uso oral da SC para tumorigênese cutânea. A investigação ocorreu em cobaias alimentadas com extrato de flores da SC nas doses 50, 100 e 150 mg/kg por 7 dias. A restauração da atividade enzimática foi semelhante à encontrada na pele após aplicação tópica.

Independentemente de advindos da SC ou não, os polifenóis, principalmente a luteonina e a catequina, apresentam múltiplos trabalhos *in vitro* e em cobaias que reafirmam os resultados encontrados para a o extrato da planta tanto em relação à prevenção de cânceres quanto à ação anti-inflamatória.

Os estudos levantam a hipótese de uma ação antiproliferativa direta dos polifenóis, mas em relação ao extrato da SC isso não pode ser afirmado. Ainda não há uma recomendação quanto à dose utilizada em humanos.

■ Silimarina (cardo-mariano)

O *cardo-mariano* é uma planta nativa da região do Mediterrâneo, da família Asteraceae, e tem uso popular ligado às doenças do fígado e da vesícula biliar. A Agência Regulatória de Ervas da Alemanha (Comissão E) aprovou seu uso para tratamento de doenças tóxicas do fígado e como coadjuvante em doenças inflamatórias do mesmo órgão. A silimarina é composta por pelo menos três flavonolignanos extraídos das frutas e sementes do *Silybum marianum* L. Gaertn. Das suas três partes, a mais importante, frequente e ativa é a silibina, sendo silidianina e silicristina outras duas partes.

Modelos animais de carcinogênese química e fotocarcinogênese têm sido utilizados, mostrando suas ações quimioprotetoras. O uso tópico da silimarina inibiu a fotocarcinogênese de modo a diminuir a incidência, multiplicidade e tamanho de tumores em comparação ao grupo controle. O efeito anticarcinogênico da silimarina foi importante em todos os estágios da fotocarcinogênese (iniciação, promoção e em protocolos com ambos).

A silibina, o principal composto da silimarina, também inibiu a fotocarcinogênese em ratos SKH-1, quando aplicada topicamente. A administração oral de ambas, silimarina e silibina, também preveniu a fotocarcinogênese em termos de multiplicidade e volume dos tumores, porém mostrou moderado efeito na incidência de tumores. Houve também aumento do período de latência para surgimento de tumor, especialmente no protocolo realizado com UVB. A silibina diminuiu os eventos apoptóticos em células expostas a UVB e aumentou a morte de células apoptóticas em tumores de pele.

No nível molecular, a silibina aumentou a ativação de p53, diminuiu a ativação de Akt e a expressão de survivina durante a indução apoptótica, indicando múltiplos alvos moleculares. Uma qualidade extremamente importante é que parece haver uma resposta da silibina de acordo com o nível de dano celular causado pelos raios UVB, uma vez que, em estudos com diferentes doses de raios UVB e silibina, houve resposta variada em sua ação, havendo estímulo apoptótico (em doses maiores de radiação) ou proteção celular contra a apoptose (em doses menores de radiação).

A silibina também pode ser extraída da alcachofra (*Cynara scolymus*), igualmente pertencente à família Compositae. Estudos recentes mostram que a silibina tem vários isômeros – silibina A, silibina B, isossilibina A e isossilibina B. Os estudos sugeriram que a silimarina inibe fortemente a promoção de tumores causada por TPA (12-O-tetradecanóil-13 forbol acetato), peróxido de benzoíla e mezereína em modelos de carcinogênese cutânea em ratos. Várias toxinas do meio como o TPA causam edema e hiperplasia epitelial, devido ao estresse oxidativo, e a silimarina diminuiu quase completamente estas alterações em ratos. Estudos *in vitro* também mostram sua ação inibindo a peroxidação lipídica causada pelo TPA, pois ela inibe a depleção de superóxido dismutase, catalase e enzima Gpx na epiderme induzida por agentes químicos, o que sugere sua ação prevenindo o estresse oxidativo causado por toxinas do meio ambiente na pele. Sua ação inibidora também se estende a mieloperoxidase, lipo-oxigenase e ciclo-oxigenase (COX) induzidas por oxidantes. A expressão de FNT alfa e IL-10 induzidas por agentes químicos foi quase completamente inibida em pele de ratos.

Apresenta intensa ação antioxidante, eliminando radicais livres e impedindo peroxidação lipídica induzida por oxidantes. É segura para uso em humanos, pois estudos comprovam não ser tóxica, mesmo em altas doses. Poucas pessoas relataram náuseas, dores abdominais, diarreia e vômitos, porém essas alterações parecem estar associadas à contaminação do suplemento com substâncias externas e não com a silimarina em si. Doses altas podem ter efeito laxativo. Pode também haver reação alérgica em pessoas já sensíveis a plantas da família das margaridas, à qual ela pertence, mas são raras. Não há segurança para uso em gestantes, lactantes ou crianças.

Encontrada em poucos cosmecêuticos de uso tópico, por exemplo, hidratantes faciais e labiais para prevenir dano oxidativo, rosácea (0,7%) e produtos contra fotoenvelhecimento, a silimarina poderia ser mais bem aproveitada, graças a seus comprovados efeitos como protetora de agentes tóxicos exógenos e da radiação UVB.

Por sua natureza lipofílica em geral, é usada na forma de cápsulas ou comprimidos para a administração por via oral, em vez do chá das ervas. Encontram-se cápsulas e comprimidos a partir de 100 mg. Na Europa, também é encontrada a forma para administração intravenosa, por ser esta planta usada como único antídoto efetivo para tratar intoxicação aguda por cogumelos *Amanita phalloides*.

Apesar das promissoras respostas obtidas em estudos *in vitro* e em animais, nenhum dos achados foi replicado em estudos clínicos em humanos para comprovar sua eficiência e segurança. Outras substâncias presentes no cardo-mariano também ainda não foram estudadas intensamente.

■ Vitis vinifera

O extrato da semente da uva, também conhecido como *Vitis vinifera*, deriva de uvas vermelhas e é um potente antioxidante polifenólico rico em proantocianidinas. A ação protetora perante o estresse oxidativo induzido pelas radiações ultravioleta é bastante conhecida e estudos mostram que o uso tópico de proantocianidinas da uva inibe a depleção das defesas antioxidantes endógenas (superóxido dismutase, catalase, glutatona e glutatona peroxidase), evita o dano oxidativo dos lipídios e proteínas (ação antiglicante) e inibe a produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), um dos principais ativadores

da via de sinalização da MAPK. Essa inibição da fosforilação da MAPK induzida pela radiação UVB previne a ativação da NF-κB e, portanto, da fotocarcinogênese.

► Miscelânea

■ Alistin®

O Alistin®, composto pela carcinina (cloridrato de decarboxicarnosina), é um dipeptídeo imidazólico atuante na resposta ao estresse fisiológico em mamíferos e participante da via metabólica carnosina-histidina-histamina. Os dipeptídeos imidazólicos são chaperonas moleculares, indutoras da síntese de proteínas de choque térmico (as HSP), que estabilizam processos intracelulares sob condições de estresse ambiental, como altas temperaturas e exposição aos raios ultravioleta.

O Alistin® é um antioxidante bivalente e, portanto, universal. Age reduzindo a peroxidação lipídica (ácidos graxos insaturados e fosfolipídios da membrana celular), protege moléculas hidrofílicas (DNA e carboidratos) e tem ação antiglicante. É um ativo estável e resistente à desativação enzimática, que evita a formação de produtos finais de glicação (*advanced glycation end products* – AGE), ligando-se às moléculas de glicose e impedindo sua fixação nas fibras de colágeno e elastina, além de proteger a pele contra o envelhecimento cutâneo precoce.

■ Aloe vera

A *Aloe vera*, conhecida no Brasil como babosa, é uma planta com aspecto de cacto verde suculenta cujo interior contém um líquido viscoso e macio. Nativa do norte da África, conta com mais de 400 espécies catalogadas, dentre as quais poucas são seguras para uso em humanos. Dentre elas, destacam-se as *Aloe arborensis* e *Aloe barbadensis miller*.

Seu uso popular, em várias partes do mundo, deve-se a propriedades antioxidantes, calmantes, cicatrizantes e regeneradoras, muito empregada em queimaduras, pós-radiação e para tratamentos capilares. É comumente encontrada em produtos diversos, desde detergentes a produtos para higiene pessoal, cosmecêuticos e bebidas energéticas.

Há diversos relatos populares do uso com efeitos anticarcinogênicos da *Aloe vera*, incluindo até livros leigos com relatos anedóticos de casos de “cura” a partir de tratamentos caseiros à base de *Aloe*. No entanto, na literatura científica encontramos resultados bastante contraditórios quanto ao poder anticarcinogênico dos diversos derivados de *Aloe*.

Em publicação do *National Toxicology Program*, *Aloe* foi associada ao aumento da indução de câncer de pele pelos raios UV em ratos SKH-1. Neste estudo de 1 ano, foi observado o potencial carcinogênico do uso tópico de cremes à base de *Aloe* – contendo extratos de *Aloe barbadensis miller* (elaborados a partir do gel, folha ou folha descorada) – e à base de *Aloe emodin* em alterar a fotocarcinogênese, usando a exposição 5 vezes/semana de luz, em simulação da radiação solar, e emitida por lâmpadas de arco de xenônio. Ratos em uso apenas de creme-controle e sem creme também foram expostos da mesma maneira. Foram usados ratos de ambos os sexos e em igual quantidade. Longevidade, sobrevivência, início do surgimento de lesões de pele, incidência e multiplicidade das lesões foram quesitos avaliados. Houve aumento fraco do efeito carcinogênico da radiação nos ratos do sexo feminino em uso

do gel de *Aloe* e do creme à base de *Aloe emodin* (1,3,8-trihidroxi-antraquinona), com aumento no número de lesões de CEC histologicamente comprovadas. Já nos ratos em uso dos cremes à base da folha e da folha descorada, houve aumento fraco, em ambos os sexos, do efeito carcinogênico da luz solar simulada, com aumento no número de lesões de CEC histologicamente comprovadas.

Em outro trabalho, novamente é abordado o aumento do efeito carcinogênico da radiação UV após aplicação tópica de *Aloe emodin* a 25%, com alterações mais amplas no p53 do que a radiação exclusiva. Nos ratos em que houve aplicação tópica de *Aloe emodin* a 25% e sem exposição solar, não houve desenvolvimento de tumores ou mutações no p53.

Em diversos trabalhos realizados *in vitro* e feitos com extratos de *Aloe vera*, mostrou-se que, de acordo com o processo de extração utilizado, ocorre grande variação na composição fitoquímica do material obtido (concentrações variáveis de esteroides, terpenoides, carotenoides, antraquinonas e taninos), interferindo, deste modo, no seu potencial antioxidante, o qual parece ser linearmente proporcional à quantidade total de polifenóis e flavonoides do extrato.

Substâncias fenólicas como estas são melhor extraídas com o uso de solventes orgânicos, porém, em geral, produtos fitoterápicos são mais consumidos em extratos aquosos, o que pode interferir nos resultados obtidos com seu uso em humanos.

Em trabalho com extração aquosa, a concentração de fenóis encontrada foi uma média de 0,9% dos compostos totais extraídos.

A folha de *Aloe*, por sua vez, é formada por duas partes: a porção verde externa (denominada *pele*) e a polpa clara interna (denominada *gel*), usada em concentrações muito variáveis – desde as menores, de 0,1%, até as de 20%. O gel contém polisacárides que, quando ingeridos por via oral, são distribuídos sistemicamente e metabolizados em moléculas menores.

Os efeitos anticarcinogênicos viriam da atuação antioxidante atribuída à *Aloe vera*, por meio da ação sinérgica de seus componentes naturais antioxidantes, que incluem fenóis, flavonoides, ácido ascórbico, betacaroteno e alfatocoferol. Há trabalhos que questionam o poder antioxidante do gel interno, composto basicamente por polissacárides. A *Aloe vera* tem ação redutora e induz peroxidação em lipossomas, varre radicais superóxido e ABTS catiônicos de modo dose-dependente. Em geral, mostra potencial antioxidante total menor que o ácido ascórbico e o alfatocoferol.

Ao contrário do conhecimento quase popular, não foi encontrada evidência em estudos clínicos comprovadora da efetividade da *Aloe vera* na prevenção ou melhora de lesões relacionadas com a radioterapia.

De acordo com estudo em células derivadas de uma lesão de carcinoma de células de Merkel, a *Aloe emodin* inibiu significativamente seu crescimento, pois parece ter toxicidade específica para células tumorais de origem neuroectodérmica.

■ Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10), inicialmente isolada em 1957 e também chamada *ubiquinona* ou *ubidecarenona*, é uma benzoquinona lipofílica.

Pode ser obtida por meio da dieta, especialmente pelo consumo de carne bovina, sardinha, espinafre e amendoim.

A administração por via tópica ou oral (em doses de 30 a 100 mg em média) é possível e, após a ingestão oral, tem concentração plasmática máxima dentro de 5 a 10 h. Liga-se

parcialmente à VLDL-lipoproteína no sangue, deposita-se no fígado e é excretada principalmente pela bile. Nos EUA e no Brasil pode ser encontrada como um suplemento nutricional. É sintetizada no organismo humano a partir da tirosina e é encontrada nas membranas celulares humanas e em lipoproteínas plasmáticas.

O interesse científico como possível agente antioncogênico surgiu em 1961, quando foi notada sua deficiência em pacientes suecos e americanos com câncer – em trabalho subsequente, foi mostrada a relação entre seu nível plasmático e o prognóstico desse câncer. No mieloma, linfoma, câncer de pulmão, cólon e outros cânceres, também foram dosados baixos níveis plasmáticos de coenzima Q10, porém há relatos contraditórios associando altos níveis plasmáticos a doenças malignas. Apesar disso, pode ser usada como protetora cardíaca em tratamentos quimioterápicos com antraciclina.

Estudos em animais mostram que a coenzima Q10 tem ação antioxidante e estimulante do sistema imunológico, com aumento de número e atividade de macrófagos e células T, maior resistência a infecções e maiores níveis de anticorpos.

Em humanos, aumenta a relação de linfócitos CD4-CD8.

A propósito, há poucos estudos clínicos em humanos, sendo a maioria de trabalhos disponíveis relatos de caso ou estudos não controlados, com diversas falhas. Por exemplo, a existência de múltiplas variáveis e a administração de vários suplementos ao mesmo tempo, o que torna impossível determinar se os benefícios apresentados foram devidos ao uso da coenzima.

Em avaliação de 20 pacientes por 5 anos, foi analisada a associação de interferona-alfa-2b e coenzima Q10 na dosagem de 400 mg/dia em pacientes estágio 1 e 2 de melanoma, com lesões removidas cirurgicamente e recorrência de melanoma, com resultados melhores nos pacientes em uso de ambos, em comparação ao grupo usando apenas interferona.

Estudo prospectivo avaliou a dosagem sanguínea de CoQ10 para prever risco de metástase e tempo livre de metástases associadas ao melanoma. Foram excluídos da pesquisa pacientes em uso de CoQ10, medicamentos para controle de colesterol e pacientes com diabetes. Por meio de dosagem por cromatografia, pacientes de melanoma e grupo controle mostraram níveis significativamente diferentes da coenzima, com indicativos bem menores em pacientes de melanoma e nos pacientes que desenvolveram metástase em comparação com o grupo controle.

Trabalhos com maior casuística precisam ser feitos. Não há estudos avaliando o valor da reposição da CoQ10 em pacientes de melanoma.

Por fim, a CoQ10 é essencial também para a produção de ATP e parece haver uma ligação entre níveis elevados de energia celular e aumento da síntese de anticorpos pelas células B.

■ Ectoína

A ectoína é uma substância ativa natural e inovadora, sintetizada por bactérias halofílicas que ficam expostas a dosagens altas de radiação ultravioleta, baixa umidade, temperaturas extremas e salinidade alta. Sua propriedade anfótera permite a ligação com moléculas de água, formando grandes reservas de hidratação.

A ectoína garante o equilíbrio osmótico celular, protegendo contra as agressões ambientais, por meio da estabilização de biopolímeros como proteínas, ácidos nucleicos e membranas celulares.

Estudos mostram que a ectoína protege contra os raios UVA e contra a luz visível (*in vitro*), inibe o dano ao DNA mitocondrial dos fibroblastos dérmicos (*in vitro*), reduz a formação de queratinócitos apoptóticos (*sunburn cells*) quando comparado ao grupo placebo e inibe a ativação de NF- κ B (fator de transcrição que participa da resposta inflamatória) nos queratinócitos.

■ Glucarato de cálcio

O glucarato de cálcio (Cag) é o sal de cálcio do ácido D-glucárico, uma substância presente em frutas (laranjas, maçãs, *grapefruit*), legumes (crucíferos) e sementes de algumas plantas, também produzida em pequenas quantidades nos mamíferos (inclusive humanos), a qual mostrou suprimir crescimento de tumores em vários modelos.

O cálcio-D-glucarato, em contato com o meio ácido do estômago, forma o ácido D-glucárico, então metabolizado em três componentes: ácido D-glucárico, D-glucaro-1,4-lactona e D-glucaro-6,3-lactona, que atingem diversos órgãos via transporte sanguíneo. Sua excreção ocorre pelas vias urinária e biliar.

O D-glucaro-1,4-lactona parece ser o componente antioncogênico mais ativo, porém a administração de D-glucarato confere maior inibição da betaglucuronidase. Seu principal mecanismo de ação parece ser devido à sua habilidade em aumentar a glucuronidação e a excreção de componentes potencialmente tóxicos na fase 2 da detoxicação, impedindo que a betaglucuronidase desconjuge as possíveis toxinas e que, deste modo, estas sejam reabsorvidas, em lugar de serem eliminadas na bile.

A suplementação de Cag na dieta foi estudada em relação à tumorigênese cutânea por meio do estímulo com DMBA em ratos e em comparação com o grupo controle com dieta sem adição de Cag; por fim, houve inibição de mais de 30% da formação de papilomas, bem como a ação na iniciação e promoção tumoral. Os dados indicaram inclusive que houve importante alteração na retenção, atividade e metabolismo de carcinógenos.

Em alguns estudos, o Cag ainda mostrou atuar na redução significativa do colesterol total, LDL e triglicerídios sanguíneos. Esta ação parece estar associada à melhor circulação entero-hepática, com aumento de produção da bile e diminuição da biossíntese do colesterol.

Em 2003, foi realizado o primeiro trabalho usando aplicação tópica de Cag e mostraram que este impediu de forma dose-dependente a atividade de timidinoquinase induzida por DMBA e ainda mostrou importante inibição em aril hidrocarbono hidroxilase (AHH) induzida por DMBA. A aplicação de Cag diminuiu a inibição de transglutaminase epidérmica causada por DMBA e inibiu o estímulo à síntese de DNA na epiderme, portanto parece que sua ação ocorre por estímulo da diferenciação celular e supressão da proliferação. Houve importante retardo no desenvolvimento de tumores estimulados pelo DMBA nos grupos em uso de Cag.

O Cag não mostrou toxicidade nem efeitos colaterais em todos os estudos em uso oral e tópico.

As doses recomendadas deste ativo variam entre 1.500 e 3.000 mg/dia, porém ainda não há referências científicas suficientes em estudos clínicos para definição de uma dosagem ótima.

A elevada atividade da betaglucuronidase está associada particularmente ao desenvolvimento de cânceres hormônio-

dependentes como mama, próstata e cólon. Além disso, o Cag tem ação potencial nos metabolismos lipídico e estrogênico.

■ Lupeol

O lupeol ou fagarsterol é um triterpeno, membro da família dos fitoesteróis, encontrado comumente em azeitonas, manga, morango, figo e muito usado na medicina natural. Parece apresentar importante ação antimutagênica, anti-inflamatória e antioxidante. Também é usado no tratamento da artrite.

Seus compostos presentes nas membranas celulares das plantas estabilizam a camada bilipídica de modo similar ao colesterol nas células animais. Tem potencial anti-inflamatório importante em várias vias moleculares: NF- κ B, cFLIP, Fas, Kras, fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/Akt e Wnt/ β -catenina.

Tem mostrado sua ação em estudos *in vitro* e *in vivo*. Não mostrou toxicidade em células normais.

Já foi demonstrada a inibição de biomarcadores de promoção tumoral. Estudo em ratos mostrou sua ação em carcinoma quimioinduzido por TPA por ativação da PI3K, fosforilação de Akt, inativação de NF- κ B e IKK α , além da degradação e fosforilação de I κ B α .

Foi observada a indução de apoptose de modo dose-dependente pelo lupeol em células humanas A 431 de carcinoma epidermoide, associado à ativação de Bax, caspases, Apaf1, além da diminuição na expressão de Bcl-2, inibindo a via Akt/PKB e inativando NF- κ B. Este cenário, contudo, merece maiores investigações.

■ Mulberry ou extrato de *Morus indica*

Morus indica Linn. (família Moracea), também chamada de *amora alba* ou *branca*, tem frutos comestíveis e utilizados na alimentação de humanos, além de animais e insetos de interesse econômico (p. ex., o bicho da seda, que ingere somente as folhas da *Morus indica* durante o processo de fabricação da seda).

As ações antioxidante e anti-inflamatória são atribuídas às antocianinas, como o isoprenoide flavona, morusinol, isoquercitrina e mulberofuranos. Já a ação antirradicais livres é mais relacionada a 3 fitoalexinas-moracinas C e N e calcomoracina e é mais concentrada nas folhas. Outros componentes importantes são as vitaminas A, C, E, os carotenoides e os fitonutrientes.

Na indústria de fitoterápicos tem crescido o uso oral do extrato obtido a partir de frutos, tanto na forma de chás quanto de cápsulas. Seu uso terapêutico por meio de prescrição médica deve ser cauteloso, pois carece de padronização e estudos em humanos.

A principal forma de atuação da *M. indica* na prevenção da fotocarcinogênese parece ser mesmo por ação de antirradicais livres. Isso é confirmado pela capacidade de reduzir os níveis de atividade do citocromo P450 e da aril-hidrocarbono-hidroxilase epidérmica, o que acarreta menor índice de peroxidação dos lipídios e da glicação do DNA. Explicando melhor, a atividade do citocromo p450 é associada à maior transformação de substâncias em metabólitos reativos capazes de se ligarem ao DNA e proteínas, promovendo a glicação. Portanto, sua inibição demonstraria a capacidade de evitar um dos gatilhos da liberação de substâncias oxidantes.

Já a aril-hidrocarboneto-hidroxilase epidérmica exerce atividade sobre outras enzimas envolvidas na gênese de tumores por distúrbios no ciclo celular. Substâncias capazes de blo-

quear a aril-hidrocarbono-hidroxilase serão de vital importância para evitar a gênese de tumores.

Três doses diferentes de extrato de *M. indica* (30, 40 e 50 µg) foram capazes de inibir o aumento da P450 e da aril-hidrocarbono-hidroxilase pela radiação. Todos os resultados foram estatisticamente significantes, com efeito proporcional à dose. A mesma situação foi observada para o aparecimento de tumores (induzido com as concentrações de 2,5, 5,0 e 7,5 mg/kg).

Contudo, este ainda é um ativo em fase de experimentação, com poucos trabalhos disponíveis e somente avaliado em modelos animais, nos quais foi utilizado o extrato, aplicado topicamente, produzido a partir de frutas secas e trituradas. Não há uma dosagem a ser recomendada no momento para uso cutâneo, mas se sugere que seus efeitos no bloqueio das vias da carcinogênese sejam dose-dependentes.

■ Sulforofano

O sulforofano ou 1-isotiocianato-4-metilsulfinil butano é um isotiocianato de origem natural, derivado dos vegetais crucíferos e encontrado particularmente no brócolis. Tem sido bastante relacionado com a diminuição do risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer, por indução das enzimas citoprotetoras da fase 2 atuando contra carcinógenos, inflamação e estresse oxidativo, aparentemente por sua ação de modificação dos resíduos de cisteína de Keap1, estabilizando o fator de transcrição Nrf2; há ainda a evidência de que parte de sua ação quimioprotetora ocorra também graças a uma inibição do fator de transcrição AP-1.

Há alguns questionamentos quanto a sua ação, pois a proteção que o composto confere ocorre graças à ação de um grupo funcional ditiocarbamato, lábil, formado pela reação entre isotiocianato do sulfurofano e sulfidril nucleófilo de Keap1 (embora sua eficácia ainda não tenha sido demonstrada em células intactas). Buscando uma ação mais estável, análogos vêm sendo sintetizados, tentando manter as características estruturais importantes para manter a alta potência, como no caso dos grupos ceto e sulfóxido, com respostas promissoras em várias linhagens celulares – inclusive em pele de cobaias –, mostrando alta eficácia e potência para indução enzimática da fase 2 e efeito inibitório na formação de óxido nítrico induzida por lipopolissacáride.

► Conclusão

A incidência de câncer de pele vem aumentando no mundo, apesar dos esforços individuais e dos governos contra este mal; por isso, a pesquisa de ativos que venham a proteger a pele contra o câncer vem crescendo não só na dermatologia, mas também em várias áreas correlatas, como a farmacologia, a bioquímica e a biologia molecular. Como propulsores dessas pesquisas, fatores como a diminuição da camada de ozônio da atmosfera, a maior exposição à radiação solar e a poluentes, o aumento dos níveis de estresse oxidativo e o envelhecimento da população mundial, que dão vulto à doença.

Some-se a isso o fato de que, há milênios, a humanidade se vale dos compostos naturais para a alimentação e o tratamento de doenças. Após o *boom* da “vida artificial”, rica em alimentos e medicamentos sintéticos decorrentes do desenvolvimento industrial, os ativos derivados das plantas vêm sendo redes-

cobertos nas duas últimas décadas. Neste sentido, as plantas desempenham importante batalha na prevenção do câncer de pele, evitando o estresse oxidativo causado pelas radiações solares. Por não poderem evitá-las, afastando-se do sol como os animais fazem (dentre eles os humanos), as plantas tornam-se, por isso, fontes ricas em antioxidantes, com milhares de ativos descritos que têm crescente importância na medicina atual – visto que os filtros solares ainda estão longe de oferecer uma proteção ideal, a pesquisa de ativos que aumentem a capacidade de fotoproteção e, também de quimioproteção cutânea, urge.

Contudo, ao contrário da opinião popular, alguns oncologistas questionam o uso de antioxidantes e vitaminas durante a quimioterapia e a radioterapia. Poderiam estes ativos diminuir a eficácia dos tratamentos quando usados concomitantemente à terapêutica? A pergunta persiste, pois há poucos estudos clínicos controlados, além de ainda restarem muitas dúvidas acerca da oncogênese em cada tipo celular e, principalmente, sobre como atuariam esses novos produtos, muitas vezes com resultados oncoprotetores importantes *in vitro* – sem, todavia, replicação *in vivo*. A cada ativo estudado, descortina-se parte da relação entre o processo oncogênico e a oncoproteção, com o aumento dos conhecimentos envolvidos e a elaboração de modelos de tratamento mais interessantes.

Além disso, um ponto importante e ainda pouco estudado do metabolismo das células cancerosas parece ser seu metabolismo lipídico, diferente do das células normais, o que pode ser um ponto de estudo futuro na quimioproteção do câncer cutâneo. Inclusive, alguns dos ativos descritos neste capítulo, como o glucarato de cálcio e os retinoides, mostram interferência comprovada neste tipo de metabolismo.

Como se vê, a carcinogênese cutânea e sua prevenção são de caráter multifatorial e tal diversidade é um dos principais obstáculos à evolução das pesquisas clínicas neste campo, devido à dificuldade de exclusão de cofatores oncogênicos e oncoprotetores nos diversos estudos.

► Bibliografia

- Adhami VM, Khan N, Mukhtar H. Cancer chemoprevention by pomegranate: Laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer*. 2009; 61(6): 811-815.
- Afaq F, Khan N, Syed DN, Mukhtar H. Oral feeding of pomegranate fruit extract inhibits early biomarkers of UVB radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. *Photochem Photobiol*. Nov-Dez 2010; 86(6): 1318-1326.
- Ahmad N, Katiyar SK, Mukhtar H. Antioxidants in chemoprevention of skin cancer. *Curr Probl Dermatol*. 2001; 29: 128-139.
- Alam MS, Kaur G, Jabbar Z, Javed K, Athar M. Evaluation of antioxidant activity of *Salix caprea* flowers. *Phytother Res*. Jun 2006; 20(6): 479-483.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Biologia molecular da célula*. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- Amiri KI, Richmond A. Role of nuclear factor-kappa B in melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. Jun 2005; 24(2): 301-313.
- Azulay MM, Filgueira AL, Pérs MA, Mandarim-de-Lacerda CA, Maya TC. Vitamina C. *An Bras Dermatol* 2003; 78(3): 265-272.
- Babizhayev MA. Biological activities of the natural imidazol-containing peptidomimetics n-acetylcarnosine, carbinine and L-carnosine in ophthalmic and skin care products. *Life Sci*. 2006; 78(20): 2343-2357.
- Babizhayev MA et al. A survey and analysis of the role of molecular chaperone proteins and imidazole-containing dipeptide-based compounds as molecular escorts into the skin during stress, injury, water structuring and other types of cutaneous pathophysiology. *Int J Cosmet Sci*. 2010 Feb; 33(1): 1-16.
- Baechler BJ, Nita F, Jones L, Frestedt JL. A novel liquid multi-phytonutrient-supplement demonstrates DNA-protective effects plant foods. *Hum Nutr*. 2009; 64: 81-85.

- Barysch MJ, Hofbauer GF, Dummer R. Vitamin D, ultraviolet exposure, and skin cancer in the elderly. *Gerontology*. 2010; 56: 410-413.
- Baumann LS. Less-know botanical cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2007; 20: 330-342.
- Beyer N *et al*. Ectoin – an innovative, multifunctional active substance for the cosmetic industry. *SOFW Journal*. 2000; 128(12): 26-29.
- Biesalski HK, Sobock U, Weiser H. Topical application of vitamin A reverses metaplasia of rat vaginal epithelium: A rapid and efficient approach to improve mucosal barrier function. *Eur J Med Res*. Set 2001; 6(9): 391-398.
- Boldyrev A *et al*. Carnosine, the protective, antiaging peptide. *Bioscience Reports*. 1999; 19: 6.
- Bonamigo R. As gelatinases A e B na dermatologia. *Anais Bras Dermatol*. 2001; 76(4): 463-466.
- Botta C *et al*. Genotoxicity of visible light (400–800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, l-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology B. Biology*. 2008; 91: 24-34.
- Budiyanto A, Ahmed NU, Wu A, Bito T, Nikaido O, Osawa T, Ueda M, Ichihashi M. Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis*. Nov 2000; 21(11): 2085-2090.
- Bunger J *et al*. Ectoin: An effective natural substance to prevent uva-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004; 17(5): 232-237.
- Bunger J *et al*. The protective function of compatible solute ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to uv-radiation, immunosuppression and membrane damage. *I FSCC Magazine*. 2000; 4(2): 27-31.
- Buommino E *et al*. Ectoine from halophilic micro-organisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress Chaperones*. 2005; 10(3): 197-203.
- Burgess LC, Rice E, Fischer T *et al*. Lycopene has limited effect on cell proliferation in only two of seven human cell lines (both cancerous and noncancerous) in an *in vitro* system with doses across the physiological range. *Toxicol in Vitro*. Ago 2008; 22(5): 1297-1300.
- Burke KE. Photodamage of the skin: Protection and reversal with topical antioxidants. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004; 3(3): 149-155.
- Burke KE *et al*. Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. *Toxicology and Industrial Health*. 2009; 25: 219-224.
- Burns FJ, Rossman T, Vega K, Uddin A, Vogt S, Lai B, Reeder RJ. Mechanism of selenium-induced inhibition of arsenic-enhanced UVR carcinogenesis in mice. *Environ Health Perspect*. Jun 2008; 116(6): 703-708.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2009/081109/page6>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/cam/green-tea-review>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/coenzymeQ10/HealthProfessional>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/mistletoe/HealthProfessional/page4>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=8762411>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/HerbsVitaminsandMinerals/green-tea>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Comprehensive cancer information – National Cancer Institute. <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/HerbsVitaminsandMinerals/index>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Cassano R *et al*. A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid for the stabilization and transdermal delivery of vitamin E. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 72: 232-238.
- Chaudhary G, Saini MR, Goyal PK. Chemopreventive potential of Aloe vera against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Integr Cancer Ther*. Dez 2007 ; 6(4): 405- 412.
- Chimento SM, Kirsner RS. Understanding the role of c-jun and jun B transcription factors in skin cancer developments. *J Invest Dermatol*. Maio 2011; 131(5): 1002.
- Chung CY, Madhunapantula SV, Desai D, Amin S, Robertson GP. Melanoma prevention using topical PBISe. *Cancer Prev Res (Phila)*. Mar 2011.
- Cibin TR, Devi DG, Abraham A. Chemoprevention of skin cancer by the flavonoid fraction of Saraca asoka. *Phytother Res*. May 2010; 24(5): 666-672.
- Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J *et al*. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in the patients with carcinoma of the skin. *JAMA*. 1996; 276: 1957-1963.
- Conney AH, Lu YP, Lou YR, Huang MT. Inhibitory effects of tea and caffeine on UV-induced carcinogenesis: Relationship to enhanced apoptosis and decreased tissue fat. *Eur J Cancer Prev*. Ago 2002; 2: S28-36.
- Cooper SJ, Bowden GT. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: Roles of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis. *Curr Cancer Drug Targets*. Jun 2007; 7(4): 325-334.
- Cosmetic Review Expert Pannel. Final report of the safety assessment of niacinamide and niacin. *Int J Toxicol*. 2005; 24: 1-31.
- Cosmetic Review Expert Pannel. http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient_details.php?ingredient_id=202007.
- Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1982; 127: 247-253.
- de Klerk NH, Musk AW, Ambrosini GL *et al*. Vitamin A and cancer prevention II: Comparison of the effects of retinol and betacarotene. *Int J Cancer*. 1998; 75: 362-367.
- Deep G, Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integr Cancer Ther*. Jun 2007; 6(2): 130-145.
- Dhanalaksmi S, Agarwal C, Singh RP, Agarwal R. Silibinin up regulates DNA protein kinase dependent p53 activation enhance UVB induced apoptosis in mouse epithelial JB6 cells. *J Biol Chem*. May 2005; 280(21): 20.375-83.
- Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 2004; 18(4): CD000980.
- Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol*. 2001; 29:157-164.
- Duell EA, Kang S, Voorhees JJ. Unoccluded retinol penetrates human skin *in vivo* more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *J Invest Dermatol*. Sept 1997; 109(3): 301-305.
- Dunham WB, Zuckerkandl E, Reynolds R, Willoughby R, Marcuson R, Barth R, PPauling L. Effects of intake of L-ascorbic acid on the incidence of dermal neoplasms induced in mice by ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 Dec; 79 (23): 7532-6.
- Dvorakova K, Dorr RT, Valcic S, Timmermann B, Alberts DS. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43(4): 331-335.
- Estudo patrocinado pelos Laboratórios Stiefel. Avaliação da atividade antioxidante de um produto cosmético. Estudo/Ref. Produtos: IBP-k0339-0342 /10.0377 e 10.0378.
- Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, Malvy D. *Eur J Cancer*. Dec 2010; 46(18): 3316-3322.
- Facino RM *et al*. Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: A potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta Medica*. 1995; 61(6): 510-514.
- Farris PK. Vitaminas cosmeceuticas: vitamina C. In: Drellos ZD. *Cosmeceuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005,55-61.
- Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, Lu Y, Lebwohl M, Wei H. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage. *Nutr Cancer*. 2003; 47(2): 181-187.
- Folkers K, Wolaniuk A. Research on coenzyme Q10 in clinical medicine and in immunomodulation. *Drugs Exp Clin Res*. 1985. 11(8): 539-545.
- Francis SO, Mahlberg MJ, Johnson KR, Ming ME, Dellavalle RP. Melanoma Chemoprevention. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2006 ; 55(5): 849-861.
- Frieling U, Schaumberg D, Kupper T, Muntwyler J, Hennekens C. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for non-melanoma skin cancer in the Physician's Health Study. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 179-184.
- Galena.com.br – Informe científico Galena – coenzima Q10. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Gensler HL. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutrition and Cancer*. 1997; 29(2): 157-162.
- Gensler HL, Williams T, Huang AC, Jacobson EL. Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutrition and Cancer*. 1999; 34 (1): 36-41.
- Gills JJ, Jeffery EH, Matusheski NV, Moon RC, Lantvit DD, Pezzuto JM. Sulforaphane prevents mouse skin tumorigenesis during the stage of promotion. *Cancer Lett*. May 2006; 236(1): 72-79.
- Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA *et al*. A clinical trial of betacarotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *N Engl J Med*. 1990; 323: 789-795.

- Grindlay D, Reynolds T. The Aloe vera phenomenon: A review of the properties and modern uses of the leaf. *J Ethnopharmacol*. Jun 1986; 16(2-3): 117-151.
- Gudas LJ, Sporn MB, Roberts A. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS. *The retinoids: Biology, chemistry and medicine*. New Iorque: Raven; 1994, 443-520.
- Heinrich U *et al*. In vivo assessment of ectoin: A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007; 20(4): 21-28.
- Hertz N, Lister RE. Improved survival in patients with end-stage cancer treated with coenzyme Q(10) and other antioxidants: A pilot study. *J Int Med Res*. Nov-Dez 2009; 37(6): 1961-1971. Erratum in: *J Int Med Res*. Jan-Feb 2010.
- Hilakivi-Clarke L, Andrade JE, Helferich W. Is soy consumption good or bad for the breast? *J Nutr*. Dez 2010; 140(12): 2326S-2334S.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
- Hunghe-Formella B *et al*. Anti-inflammatory and skin-hydrating properties of a dietary supplement and topical formulations containing oligomeric proanthocyanidins. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2007; 20(1): 43-49.
- Iranshahi M, Sahebkar A, Hosseini ST, Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H. Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*. Mar 2010; 17(3-4): 269-273.
- Jin P, Madih S, Augsburg LL. Selected physical and chemical properties of feverfew (*Tanacetum parthenium*) extracts important for formulated product quality and performance. *Pharm Sci Tech*. Mar 2008; 9(1): 22-30.
- Jin U *et al*. A phenolic compound, 5-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), is a new type and strong matrix metalloproteinase-9 inhibitor: Isolation and identification from methanol extract of *Euonymus alatus*. *Life Sciences*. 2005; 77(22): 2760-2769.
- Junkins-Hopkins JM. Antioxidants and their chemopreventive properties in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatol*. 2010; 62(4): 663-665.
- Kalra N *et al*. Resveratrol induces apoptosis involving mitochondrial pathways in mouse skin tumorigenesis. *Life Sci*. Fev 2008; 82(7-8): 348-358.
- Kammoun M, Miladi S, Ben Ali Y, Damak M, Gargouri Y, Bezzine S. *In vitro* study of the PLA2 inhibition and antioxidant activities of Aloe vera leaf skin extracts. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10: 30.
- Kang JS, Kim HN, Jung DJ, Kim JE, Mun GH, Kim YS, Cho D, Shin DH, Heang YI, Lee WJ. Regulation of UVB-induced IL-8 and MCP-1 production in skin keratinocytes by increasing vitamin C uptake via the redistribution of SCVT-1 from the cytosol of membrane. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 698-706.
- Katiyar SK. UV induced immune suppression and photocarcinogenesis: Chemoprevention by dietary botanical agents. *Cancer Lett*. Sept 2008; 255(1): 1-11.
- Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*. Ago 2000; 136(8): 989-994.
- Katiyar SK, Challa A, McCormick TS, Cooper KD, Mukhtar H. Prevention of UVB-induced immunosuppression in mice by the green tea polyphenol-epigallocatechin-3-gallate may be associated with alterations in IL-10 and IL-12 production. *Carcinogenesis*. Nov 1999; 20(11): 2117-2124.
- Kowalczyk MC *et al*. Synergistic effects of combined phytochemicals and skin cancer prevention in SENCAR mice. *Cancer Prev Res (Phila)*. Feb 2010; 3(2): 170-178.
- Kune GA, Bannerman S, Field B, Watson LF, Cleland H, Merenstein D, Vitetta L. Diet, alcohol, smoking, serum betacarotene, and vitamin A in male non-melanocytic skin cancer patients and controls. *Nutr Cancer*. 1992; 18(3): 237-244.
- Lantz RC, Chen GJ, Sarihan M, Solyom AM *et al*. The effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production. *Phytomedicine*. 2007; 14: 123-128.
- Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 773-783.
- Lee BM, Park KK. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutat Res*. Feb-Mar 2003; 523-524: 265-278.
- Lesiak K, Koprowska K, Zalesna I, Nejc D, D  chler M, Czyz M. Parthenolide. A sesquiterpene lactone from the medical herb feverfew, shows anticancer activity against human melanoma cells *in vitro*. *Melanoma Res*. Feb 2010; 20(1): 21-34.
- Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA*. Ago 2001; 98(17): 9842-9846.
- Ludwig A, Dietel M, Schafer G, Muller K, Hilz H. Nicotinamide and nicotinamide analogues as antitumor promoters in mouse skin. *Cancer Research*. 1990; 50(8): 2470-2475.
- Lupo MP *et al*. CoffeeBerry: A new, natural antioxidant in professional antiaging skin care. *Cosmetic Dermatology*. 2007; 20(10 Suppl 4): 2-9.
- Manju V, Nalini N. Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post-initiation stages of 1, 2 dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Clin. Chim*. 2005; 358: 60-67.
- Mantena SK *et al*. Grape seed proanthocyanidins inhibit UV-radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-  B signaling in human epidermal keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006; 40: 1603-1614.
- Matther-Roth MM, Pathak MA, Parish J *et al*. A clinical trial of the effect of oral betacarotene on the response of human skin to solar radiation. *J Invest Dermatol* 1971; 59: 349-353.
- McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin *in vivo*: Effects of oral vitamin C supplementation. *Free Rad Biol Med*. 2002; 33(10): 1355-1362.
- McDaniel DH. Clinical safety and efficacy in photoaged skin with coffeeberry extract, a natural antioxidant. *Cosmetic Dermatology*. 2009; 22(12): 610-616.
- McVean M *et al*. Prevention of DNA photodamage by vitamin E compounds and sunscreens: Roles of ultraviolet absorbance and cellular uptake. *Mol Carcinog*. 1999; 24(3): 169-176.
- Meeran S M, Mantena S K, Katiyar S K. Prevention of ultraviolet radiation-induced immunosuppression by (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice is mediated through interleukin 12-dependent DNA repair. *Clin Cancer Res*. April 2006; 112(7 Pt 1): 2272-2280.
- Moore JO, Wang Y, Stebbins WG, Gao D, Zhou X, Phelps R, Lebowitz M, Wei H. Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidine dimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. *Carcinogenesis*. Aug 2006; 27(8): 1627-1635.
- Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*. Sept 2008; 59(3): 418-425.
- Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: A review of the MAPK, NF  B and TNF   signal transduction pathways. *Arch Dermatol Res*. Jan 2010; 302(1): 5-17.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*. Mar  o 2010; 302(2): 71-83.
- Nishigori C. Cellular aspects of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci*. Fev 2006; 5(2): 208-214.
- No authors listed. Calcium D-glucarate. *Altern Med Rev*. Ago 2002; 7(4): 336-339.
- Overvad K, Diamant B, Holm L *et al*. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53(10): 764-770.
- Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, betacarotene and betatocopherol in Aloe vera. *Oxid Med Cell Longev*. April-Jun 2009; 2(2): 99-106.
- Palmer DM *et al*. Oxidative damage, skin aging, antioxidants and a novel antioxidant rating system. *J Drugs Dermatol*. Jan 2010; 9(1): 11-15.
- Paulsen E, Christensen LP, Frett   XC, Andersen KE. Patch test reactivity to feverfew-containing creams in feverfew-allergic patients. *Contact Dermatitis*. Sept 2010; 63(3): 146-150.
- Peterszegi G *et al*. Effect of advanced glycation end-products on cell proliferation and cell death. *Pathol Biol*. 2006; 54(7): 396-404.
- Pinnel SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 1-19.
- Pinnel SR *et al*. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *Journal of the American Academy of Dermatol*. 2003; 48(1): 1-19.
- Pinnel SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LM, Wang Y, Levine M. Topical L-ascorbic acid: Percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001; 27(2): 137-142.
- Placzek M, Gaube S, Kerkmann U, Gilbertz KP, Herzinger T, Haen E, Przybilla B. Ultraviolet B-induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and D-alpha-tocopherol. *J Invest Dermatol*. Feb 2005; 124(2): 304-307.
- Prasad L, Khan TH, Sehrawat A, Sultana S. Modulatory effect of *Morus indica* against two-stage skin carcinogenesis in Swiss albino mice: Possible mechanism by inhibiting aryl hydrocarbon hydroxylase. *J Pharm Pharmacol*. Oct 2004; 56(10): 1291.
- Prytowsky JH, Franck JM. Topical retinoids. In: Wolverton SE (ed.). *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000, 578-594.
- Quinn PJ *et al*. Carnosine: Its properties, functions and potential therapeutic applications. *Mol Aspects Med*. 1992; 13(5): 379-444.

- Reszko AE *et al.* Cosmeceuticals: Practical applications. *Dermatologic Clinics*. 2009; 27(4): 401-416.
- Ribeiro RIMA. Metaloproteínas 2 e 9: expressão, inibidores teciduais e inibição por extratos naturais no carcinoma de células basais e carcinoma espinocelular. Tese de doutorado, UFMG, 2001. http://www.medicina.ufmg.br/cpg/patologia/teses_dissert/2007_doutorado_rosy_ribeiro.pdf. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: A systematic literature review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Sept 2005; 17(6): 478-484.
- Roe FJC. Effect of massive doses of riboflavina, and other vitamins of the B group, on skin carcinogenesis in mice. *British Journal of Cancer*. 1964; 16: 252-257.
- Rusciani L, Proietti I, Paradisi A, Rusciani A, Guerriero G, Mammone A, De Gaetano A, Lippa S. Recombinant interferon alpha-2b and coenzyme Q10 as a postsurgical adjuvant therapy for melanoma: A 3-year trial with recombinant interferon-alpha and 5-year follow-up. *Melanoma Res*. Jun 2007; 17(3): 177-183.
- Rusciani L, Proietti I, Rusciani A, Paradisi A, Sbordoni G, Alfano C, Panunzi S, De Gaetano A, Lippa S. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2006; 54(2): 234-241.
- Saija A *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000; 199(1): 39-47.
- Saleem M, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Lupeol modulates NF-kappaB and PI3K/Akt pathways and inhibits skin cancer in CD-1 mice. *Oncogene*. Jul 2004; 23(30): 5203-5214.
- Saleem M, Alam A, Sultana S. Asafoetida inhibits early events of carcinogenesis: A chemopreventive study. *Life Sci*. Mar 2001 9; 68(16): 1913-1921.
- Sanmartín C, Plano D, Font M, Palop JA. Kinase regulation by sulfur and selenium containing compounds. *Curr Cancer Drug Targets*. May 2011; 11(4): 496-523.
- Seelinger G, Merfort I, Wölfe U, Schempp CM. Anticarcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*. Oct 2008; 13(10): 2628-2651.
- Sengupta A, Lichti UF, Carlson BA, Ryscavage AO, Gladyshev VN, Yuspa SH, Hatfield DL. Selenoproteins are essential for proper keratinocyte function and skin development. *PLoS One*. Ago 2010; 5(8): 12249.
- Sharma A, Sharma AK, Madhunapantula SV, Desai D, Huh SJ, Mosca P, Amin S, Robertson GP. Targeting Akt3 signaling in malignant melanoma using isoselenocyanates. *Clin Cancer Res*. Mar 2009; 15(5): 1674-1685.
- Sime S *et al.* Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol. *Photochem Photobiol*. Feb 2004; 79(2): 193-198.
- Singh J, Gupta KP. Calcium glucarate prevents tumor formation in mouse skin. *Biomed Environ Sci*. Mar 2003; 16(1): 9-16.
- Singh RP, Agarwal R. Cosmeceuticals and silibinin. *Clin Dermatol*. Oct-Sept 2009; 27(5): 479-484.
- Smart RC, Crawford CL. Effect of ascorbic acid and its synthetic lipophilic derivative ascorbyl palmitate on phorbol ester-induced skin-tumor promotion in mice. *Am J Clin Nutr*. Dez 1991; 54(6): 1266-1273.
- Song H, Hur I, Park HJ, Nam J, Park GB, Kong KH, Hwang YM, Kim YS, Cho DH, Lee WJ, Hur DY. Selenium inhibits metastasis of murine melanoma cells through the induction of cell cycle arrest and cell death. *Immune Netw*. Dez. 2009; 9(6): 236-242.
- Stratton SP, Bangert JL, Alberts DS, Dorr RT. Dermal toxicity of topical pigallocatechin-3-gallate in BALB/c and SKH1 mice. *Cancer Lett*. Sept 2000 29; 158(1): 47-52.
- Sultana B, Anwar F, Ashraf M. Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts. *Molecules*. Jun 2009; 14(6): 2167-2180.
- Sultana S, Saleem M. Salix caprea inhibits skin carcinogenesis in murine skin: Inhibition of oxidative stress, ornithine decarboxylase activity and DNA synthesis. *J Ethnopharmacol*. April 2004; 91(2-3): 267-276.
- Sunscreen http://www.lef.org/magazine/mag2006/jun2006_report_sunscreens_02.htm. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Sur R, Martin K, Liebel F, Lyte P, Shapiro S, Southall M. Anti-inflammatory activity of parthenolide-depleted Feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Inflammopharmacology*. Feb 2009; 17(1): 42-49.
- Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Role of nicotinamide in DNA damage, mutagenesis, and DNA repair. *J Nucleic Acids*. Jul 2010; pii: 157591.
- Szafer H *et al.* Alteration in phase I and II enzyme activities and polycyclic aromatic hydrocarbons-DNA adduct formation by plant phenolics in mouse epidermis. *Nutr Cancer*. 2004; 48(1):70-77.
- Tangpricha V, Khazai N B. Vitamin D deficiency and related disorders. <http://emedicine.medscape.com/article/128762-print>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Vaid M, Katiyar SK. Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistles (*Silybum marianum* L Gaertn). *Int J Oncol*. Maio 2010; 36(5): 1053-1060.
- Valins W, Amini S, Berman B. The expression of toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical toll-like receptor modulators. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(9): 20-29.
- van der Pols JC, Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC. Cancer serum antioxidants and skin cancer risk: An 8-year community-based follow-up study. *Epidemiol Biomarkers Prev*. April 2009 ; 18(4):1167-1173.
- Varghese CD, Nair SC, Panikkar B, Panikkar KR. Effect of asoka on the intracellular glutathione levels and skin tumour promotion in mice. *Cancer Lett*. April 1993; 69(1): 45-50.
- Vitamins – Supplements <http://www.lef.org/Vitamins-Supplements/Supplements-Index.aspx?letter=S>. Acesso em 25 de junho de 2011.
- Wasserman L, Avigad S, Beery E, Nordenberg J, Fenig E. The effect of aloe emodin on the proliferation of a new merkel carcinoma cell line. *Am J Dermatopathol*. Feb 2002; 24(1): 17-22.
- Weinstock MA, Moses AM. Skin cancer meets vitamin D: The way forward for dermatology and public health. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2009; 61(4): 720-724.
- Wikipedia.org. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Babosa>. Acesso em.
- Won YK, Ong CN, Shen HM. Parthenolide sensitizes ultraviolet (UV)-B-induced apoptosis via protein kinase C-dependent pathways. *Carcinogenesis*. Dec 2005; 26(12): 2149-2156.
- Won YK, Ong CN, Shi X, Shen HM. Chemopreventive activity of parthenolide against UVB-induced skin cancer and its mechanisms. *Carcinogenesis*. Aug 2004; 25(8):1449-1458.
- Wondrak GT, Jacobson MK, Jacobson EL. Endogenous UVA-photosensitizers: Mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem Photobiol Sci*. Feb 2006; 5(2): 215-237.
- Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2006; 54(6): 933-946.
- Wu H *et al.* 6-Shogaol is more effective than 6-gingerol and curcumin in inhibiting 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced tumor promotion in mice. *Mol Nutr Food Res*. Set 2010; 54(9): 1296-1306.
- Yamamoto Y, Yamashita S. Plasma ratio of ubiquinol and ubiquinone as a marker of oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 1997; 18: 79-84.
- Yang CS, Wang H, Li GX, Yang Z, Guan F, Jin H. Cancer prevention by tea: Evidence from laboratory studies. *Pharmacol Res*. Aug 2011; 64 (2): 113-22.
- Yang Y, Wang HQ, Chen RY. Flavonoids from the leaves of *Morus alba* L. *Yao Xue Xue Bao*. Jan 2010 ; 45(1): 77-81.
- Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Fev 2007 ; 23 (1): 48-56.
- Zago, R. *Câncer tem cura! Manual que ensina, de maneira prática e econômica, a tratar, sem sair de casa, do câncer e de outras doenças, sem mutilações, sem aplicações nem remédios, sem efeitos colaterais*. Petrópolis: Vozes, 1997. <http://pt.scribd.com/doc/77217471/Frei-Romano-Zago-Cancer-Tem-rev>. Acessado em 25 de junho de 2011.
- Zhao J *et al.* Antitumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis*. Sept 1999; 20(9): 1737-1745.
- Zi SX *et al.* Oligomeric proanthocyanidins from grape seeds effectively inhibit ultraviolet-induced melanogenesis of human melanocytes *in vitro*. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009; 23: 197-204.
- Zussman J *et al.* Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol*. Sep 2010; 63(3): 507-525.

Limpadores

Tatiana Basso Biasi

- Definição, 474
- Surfactantes | Sabão natural × sabão sintético, 474
- Pele, 475
- Limpadores nas diferentes fases da vida, 476
- Limpadores nas diferentes dermatoses, 477
- Cabelos, 478
- Composição dos xampus, 478
- Apresentações dos xampus, 480
- Bibliografia, 481

► Definição

O processo de limpeza da pele e dos cabelos ocorre a partir da utilização de substâncias conhecidas como surfactantes, que reduzem a tensão superficial da água por atuarem na interface líquido-gás e, desse modo, tornam miscível em água a gordura existente na pele. A emulsão resultante desse processo remove substâncias indesejáveis da pele, como sujeira, sebo e microrganismos, além de células corneas esfoliadas, contribuindo para rejuvenescer a pele. A água, isoladamente, consegue remover cerca de 65% da sujeira e óleo da pele, não sendo muito efetiva na remoção dos óleos.

O limpador ideal não deve irritar, danificar nem romper a pele ou barreira cutânea de hidratação. O manto ácido da pele participa na função de barreira, assim como na regulação da flora bacteriana. A regeneração da barreira cutânea é mais lenta em pH neutro (7,2) do que em pH fisiológico (5,5).

► Surfactantes | Sabão natural × sabão sintético

Surfactante é uma palavra derivada da contração da expressão *surface active agent*, que significa, literalmente, agente tensoativo. O surfactante é um composto caracterizado pela capacidade de alterar as propriedades superficiais e interfaciais de

um líquido. O termo superfície indica que uma das fases é gasosa, enquanto o termo interface denota o limite entre duas fases imiscíveis.

Os surfactantes são anfífilicos; isto é, compostos por uma estrutura molecular especial que consiste em um grupo hidrofílico polar (cabeça) e um grupo lipofílico apolar (cauda). Outra propriedade fundamental dos surfactantes é a tendência de formar agregados chamados micelas em meio aquoso. Nas micelas, a porção lipofílica das moléculas fica orientada para o interior da micela, e apenas os grupos polares ficam na parte externa, em contato com a água. O sebo e a sujeira são envoltos no centro da estrutura da micela, circundados pela porção lipofílica, enquanto a porção hidrofílica por fora é solúvel em água e passível de remoção com o enxágue. Forças eletrostáticas concentram os compostos hidrofílicos junto à superfície das micelas, e os compostos lipofílicos podem ser solubilizados em seu interior (Figura 47.1).

Os surfactantes, também conhecidos como tensoativos ou detergentes, são os ingredientes-chave da formulação de um limpador; determinam a suavidade ou a irritabilidade do produto.

Existem duas grandes classes de surfactantes: naturais (sabões) e sintéticos (*syndets* = *syntetic surfactants*).

■ Surfactantes naturais

São os surfactantes mais antigos, cujo processo de saponificação ocorre por meio da conversão de óleos e gorduras em ácidos graxos ou ésteres de ácidos graxos, os quais reagem

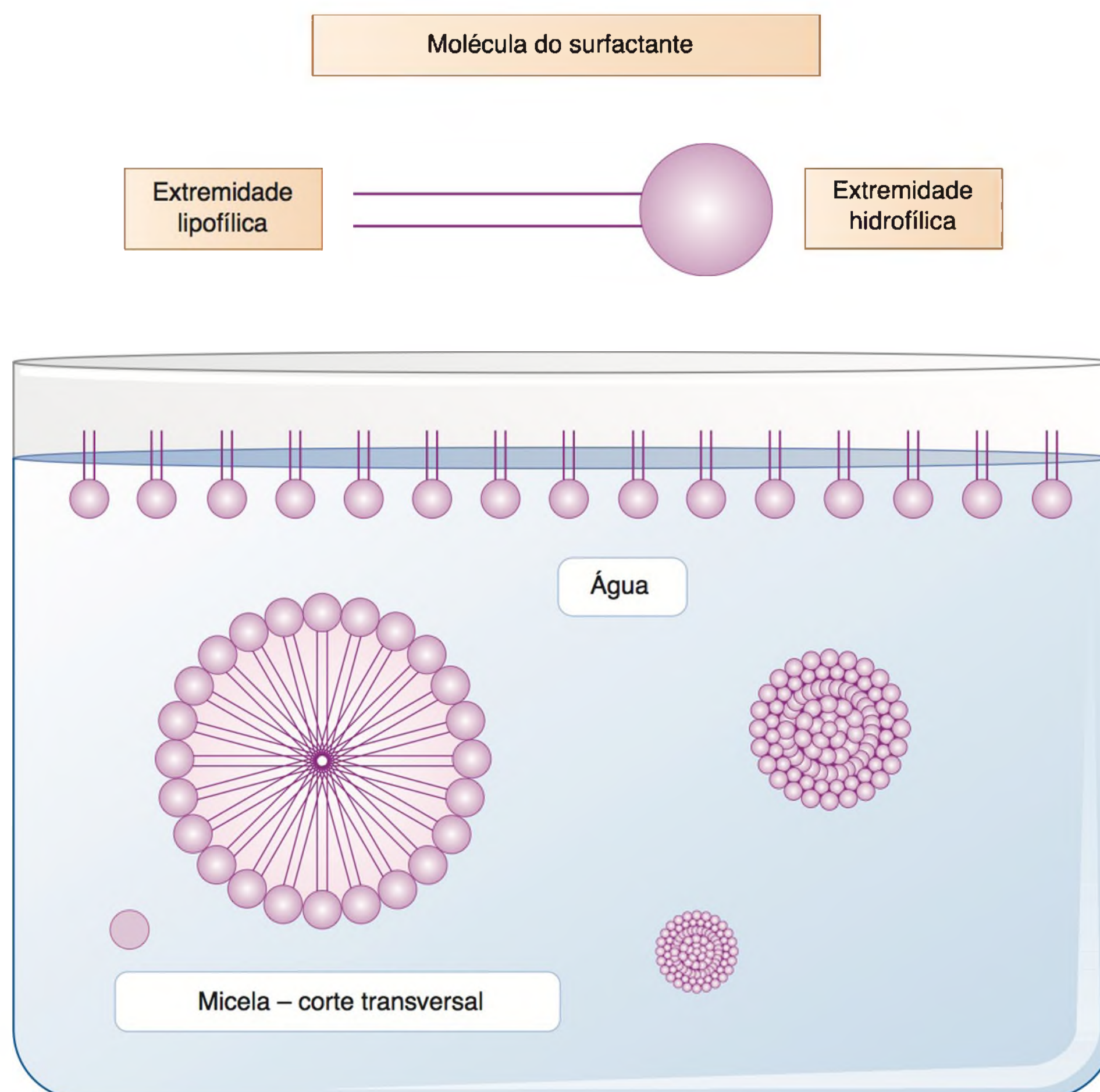


Figura 47.1 Esquema da molécula de surfactante e da micela.

com o álcali e formam o sabão. As fontes de gordura podem ser animais (sebo) ou vegetais.

O pH dos sabões é alcalino, na faixa de 9,5 a 11. São irritantes para a pele e as mucosas; provocam edema do estrato córneo, com perda dos umectantes naturais e de água, deixando a pele seca e com a barreira comprometida. Problemas comuns provocados por seu uso são eritema, ressecamento e prurido, que ocorrem principalmente no clima frio. Outro inconveniente do seu uso é a obstrução folicular; em contato com água rica em sais minerais, formam sais insolúveis, os quais se depositam na pele, podendo causar irritações na pele e/ou no cabelo, formando um filme que deixa o aspecto opaco.

■ Surfactantes sintéticos

Os surfactantes sintéticos são derivados de óleos, gorduras ou petróleo, produzidos a partir de uma combinação de esterificação, etoxilação, sulfonação e não saponificação. Os surfactantes sintéticos, atualmente, substituíram os sabões. São superiores em relação à maior tolerabilidade cutânea e da mucosa e à interação com os sais minerais na água.

O principal componente das barras *syndet* é o surfactante sintético. É provado que são mais suaves e ressecam menos a pele do que as barras de sabão. Dove®, lançado em 1955, foi a primeira barra *syndet* do mercado.

■ Tipos de surfactantes conforme carga elétrica

De acordo com a carga elétrica do grupo polar hidrofílico, os surfactantes são classificados em aniônicos, catiônicos, anfotéricos e não iônicos.

Surfactantes aniônicos

Grupo polar hidrofílico carregado negativamente, com solubilidade fácil em água, boas propriedades espumífera e umectante, bem como capacidade excepcional de detergência. Trata-se do surfactante primário nos limpadores e são muito utilizados, embora sejam irritantes potentes para a pele. Também são usados em produtos de limpeza corporal e xampus.

O primeiro detergente aniônico usado foi o sabão; posteriormente, surgiram os detergentes sintéticos.

Surfactantes catiônicos

Grupo polar hidrofílico carregado positivamente, com capacidade limitada de remoção de sebo. Não produzem espuma abundante, são irritantes, assim como os aniônicos, e também são citotóxicos. Têm atividade bactericida contra uma ampla variedade de microrganismos, podendo ser usados como preservantes em vez de surfactantes.

São utilizados como agentes condicionantes em produtos para os cabelos e como agentes antiestáticos em xampus. São também utilizados para limpar feridas e queimaduras cutâneas e para desinfecção de instrumentos médicos (cetrimida 0,1 a 1,0%) e como preservantes em produtos oftalmológicos (cloreto de benzalcônio 0,5 a 2,0%).

São incompatíveis com os surfactantes aniônicos, pois ambos se neutralizam e perdem a sua atividade.

Surfactantes anfotéricos

Contêm grupos polares hidrofílicos carregados, negativa e positivamente. Em pH alto, comportam-se como agentes aniônicos; em pH baixo, como catiônicos.

Apresentam boa capacidade de limpeza, de produção de espuma e propriedade antisséptica. A tolerabilidade cutânea e mucosa é excelente; isto é, não são irritantes para os olhos. Não são tóxicos.

São muito utilizados em limpadores líquidos, géis de banho, limpadores corporais hidratantes, produtos para barbear, xampus, cremes dentais e detergentes para lentes de contato.

Apresentam estabilidade diante de outros tensoativos, flexibilizando a combinação com outros detergentes, pela compatibilidade com diferentes pH.

Surfactantes não iônicos

Não apresentam grupo polar carregado, sendo, desse modo, compatíveis com todos os outros surfactantes.

São bons limpadores, têm capacidade de dispersão e emulsificação, porém fazem pouca espuma. Dentre os surfactantes, estes são mais suaves, apresentam baixo potencial de irritação e toxicidade.

Não são utilizados isoladamente. É o segundo grupo mais usado na prática, após os detergentes aniônicos, em especial como detergentes secundários em combinação com os aniônicos.

São também utilizados como espessantes em xampus, como emulsificadores e agentes de dispersão em cosméticos, produtos farmacêuticos e alimentos.

► Pele

■ Composição dos limpadores cutâneos

A composição dos limpadores varia conforme a sua apresentação. Lista-se, a seguir, os principais componentes:

- Água
- Surfactantes
- Emolientes e umectantes
- Estabilizantes: estabilizam a formulação, reduzindo a tensão entre as duas fases líquidas (oleosa e aquosa)
- Solubilizantes: utilizados quando se torna necessária a solubilização de um componente insolúvel
- Agentes de espuma: possibilitam a formação de espuma durante o uso
- Agentes de consistência: usados para melhorar a viscosidade de barras e limpadores
- Preservantes: importantes para prevenir o crescimento de microrganismos. São necessários em todos os cosméticos, especialmente nas formulações líquidas
- Fragrâncias: usadas para mascarar o odor dos surfactantes
- Corantes ou pigmentos.

■ Apresentações dos limpadores cutâneos

Os agentes para limpeza da pele podem ter diversas apresentações.

Sabonetes, barras de limpeza e limpadores líquidos

Os sabões (sabonetes) são os surfactantes aniônicos mais simples, alcalinizam e podem provocar irritação na pele. A alcalinidade, se persiste elevada por mais de 4 h por enxágue insuficiente ou por uso frequente do produto, é um problema.

Várias modificações foram feitas nesses produtos a fim de minimizar esses efeitos.

- **Sabões supergordurosos:** o processo de saponificação incompleta deixa ácidos graxos e óleos no produto que não reagiram ou também podem ser obtidos pela adição de outras substâncias gordurosas. São mais suaves que os sabões e apresentam melhor capacidade de umectação e de produzir espuma, bem como durabilidade
- **Sabões transparentes:** as primeiras tentativas para minimizar o dano potencial dos sabões envolveram a incorporação do glicerol nas barras de sabão e a produção das barras transparentes de glicerina. Apresentam grande quantidade de sabão natural e pH alcalino, porém são geralmente considerados suaves pelo componente glicerina, um umectante
- **Barras combinadas:** combinação de sabão natural (componente principal) com surfactante sintético, que, juntos, reduzem a irritação. O pH permanece alto: 9,0 a 9,5. São menos irritantes que os sabões e mais irritantes do que as barras *syndets*.

As barras dermatológicas sintéticas têm como componente principal o surfactante sintético, que pode ser do tipo aniônico, anfotérico ou não iônico. Emolientes e outras substâncias são adicionadas para reduzir o pH, a irritação e o ressecamento da pele. São as barras mais suaves na categoria de higiene pessoal.

Os limpadores líquidos são formulações complexas com combinação de surfactantes aniônicos, anfotéricos ou não iônicos, além de várias outras substâncias. São suaves e pouco irritantes, têm pH similar ao da pele e alto fator de rinsabilidade (não deixam resíduos). Normalmente, são acrescidos de emolientes e umectantes que reduzem o ressecamento e a irritação, como, por exemplo, silicones que penetram fendas e folículos e previnem a perda de água transepidérmica. Apresentam atividade antibacteriana por manter o pH fisiológico e pela atividade dos surfactantes que emulsionam e encapsulam as bactérias. São considerados a melhor escolha para uso em todo o corpo. Por conterem surfactantes mais suaves e apresentarem maior deposição de emolientes, podem melhorar a pele com o passar do tempo.

Limpadores sem lipídios

Produtos líquidos que, ao serem aplicados na pele seca ou umedecida, são esfregados até se obter espuma; pode-se enxaguá-los ou remover somente o seu excesso, o restante evapora-se sem enxágue. Deixam na pele uma película fina umedecida, sendo ideais para pessoas com pele sensível ou com dermatite. São também uma alternativa interessante para peles fotoenvelhecidas. São eficazes na remoção de cosméticos e de poeira.

Crems de limpeza

São amplamente utilizados para remover cosméticos. Como têm propriedade umectante, são ideais para pacientes com pele seca.

Adstringentes e tônicos

Os termos são sinônimos, referem-se a uma solução destinada a complementar a limpeza da pele, removendo resíduos e ajudando a controlar a oleosidade. Os adstringentes tinham grande utilidade quando sabões alcalinos tradicionais eram utilizados e, ao interagirem com água rica em sais minerais,

deixavam película de sabão remanescente na face. Com a evolução dos limpadores para sintéticos, o hábito de usar tônicos se manteve, e a indústria cosmética investe em diferenciais para esses produtos.

Existem fórmulas para todos os tipos de pele. Para as peles oleosas, contêm alta concentração de álcool a fim de remover a gordura que possa ter permanecido; para peles normais apresentam menores concentrações de álcool e para peles secas não contêm álcool, mas, sim, água e propilenoglicol para umectar. Várias outras substâncias podem ser adicionadas dependendo da indicação, como agentes refrescantes para pele acneica (mentol, cânfora), agentes suavizantes para peles sensíveis (alantoína), entre outros.

Esfoliantes

São produtos destinados a aumentar a descamação do estrato córneo, por meio de substâncias como o ácido salicílico. São destinados para peles oleosas e/ou acneicas, pois, além de acelerar a renovação das células da pele, têm papel terapêutico por atuarem sobre os comedões.

Abrasivos

São esfoliantes mecânicos da pele que utilizam esponja abrasiva ou grânulos abrasivos dispersos em formulações diversas, cuja finalidade é remover células corneas. São mais utilizados em pessoas com pele oleosa, e recomenda-se o uso 1 vez/semana. Se usados com muita força podem causar dano à pele, pela indução de erosões.

Os grânulos de óxido de alumínio e fragmentos de sementes de frutas são mais abrasivos, enquanto existem grânulos mais suaves como os de polietileno e outros que se dissolvem durante o uso.

Discos (pads) e lenços de limpeza

São incorporados tensoativos em tecidos descartáveis. Apresentam as vantagens de conferirem sensação agradável, facilidade do uso e higiene pelo uso único. Podem ser desenvolvidos para uso com ou sem enxágue. Os produtos sem enxágue podem oferecer o benefício adicional de deposição de ativos com ações terapêuticas na pele.

► Limpadores nas diferentes fases da vida

As necessidades da pele em cada faixa etária são diversificadas; por isso, é importante conhecer as diferenças para poder indicar os limpadores mais adequados para cada situação.

No recém-nascido, a barreira cutânea ainda não está completamente formada até o primeiro ano de vida; desse modo, a escolha do limpador exige cuidado. Limpadores líquidos não alcalinos são recomendados para evitar ressecamento e irritação, preferencialmente produtos que contenham emolientes, assim como produtos suaves para pele e olhos.

A espessura, a quantidade de sebo, a quantidade de fator de hidratação natural (NMF) e o conteúdo de água na camada córnea da pele da criança são menores, além de haver maior predisposição para o estresse oxidativo. Na escolha do limpador adequado para a pele infantil, torna-se importante que tenha efeito emoliente. Uma dica simples é utilizar produtos próprios para a pele infantil.

Na puberdade, os níveis de andrógenos circulantes aumentam drasticamente, causando várias alterações na pele, entre elas o aumento do tamanho das glândulas sebáceas e da produção de sebo. Há uma alta prevalência de acne nesse período, e a escolha adequada do limpador contribui para evitar agravamento desta condição e inclusive é terapêutica com redução da quantidade de lesões. A escolha do limpador adequado para a pele acneica será discutida mais adiante neste capítulo.

No idoso, a epiderme é mais fina, há redução do número das células de Langerhans, redução da elasticidade da pele, das glândulas sebáceas e sudoríparas écrinas e apócrinas. Todas essas alterações reduzem a capacidade da epiderme em reter água e predispoem ao ressecamento da pele. Recomenda-se evitar produtos alcalinos e a utilização de agentes com ação emoliente.

► Limpadores nas diferentes dermatoses

Assim como se modificam as necessidades de limpadores nas diferentes faixas etárias, em determinadas dermatoses também será necessária a escolha do limpador mais adequado a cada situação específica.

■ Acne

Nos pacientes com acne, a higiene adequada da pele é muito importante. Três objetivos principais podem ser enumerados em relação à limpeza da pele acneica:

- Evitar irritação e agravamento das lesões cutâneas durante a limpeza
- Realizar limpeza suave para preparar para outras terapias
- Restabelecer a superfície cutânea normal após os tratamentos antiacneicos.

O objetivo é remover as crostas, o suor e o excesso de gordura sem irritar ou ressecar a pele nem induzir novas lesões.

Sabões em barra de origem animal devem ser evitados em razão do potencial de irritação e do risco de deixarem resíduos que poderão induzir a formação de comedões. Também não se recomenda o uso de agentes antibacterianos, os quais geralmente atuam sobre bactérias gram-positivas aeróbicas, porém não reduzem o *Propionibacterium acnes* e podem favorecer a ocorrência de foliculite por bactérias gram-negativas. Recomendam-se *syndets* com pH similar ao da pele, os quais podem ter apresentações diversas, como barras, líquidos, espumas e emulsões de limpeza.

A incorporação de agentes emolientes nas apresentações líquidas previne e alivia a irritação que é comum nesses pacientes em decorrência dos tratamentos utilizados para a acne, sendo importante mesmo nos pacientes com pele oleosa.

Em estudo randomizado duplo-cego de 8 semanas que incluiu 13 pacientes com acne, foi utilizado, 2 vezes/dia, em uma metade da face, limpador A (controle) e, na outra metade, limpador B (triclosana + ácido salicílico + ácido azelaico). Na avaliação histopatológica, houve redução importante da reação inflamatória no grupo B e, na avaliação clínica, redução do número de lesões inflamatórias e não inflamatórias em ambos os lados; porém, o efeito foi mantido após a suspensão do trata-

mento no grupo B (Choi *et al.*, 2010). Desse modo, sabe-se que a incorporação de ativos nos limpadores tem papel definido no tratamento da acne. São utilizadas diversas substâncias, como peróxido de benzoíla, ácido salicílico, lipo-hidroxiácido (LHA), alfa-hidroxiácidos (AHA), zinco, dentre outras.

Em relação à frequência ideal para lavagem da pele acneica, estudo controlado randomizado simples-cego de 6 semanas foi conduzido em homens com acne leve a moderada com uso de limpador suave, e os pacientes foram randomizados em 3 grupos: 1 vez/dia, 2 vezes/dia e 4 vezes/dia. Demonstrou-se que no uso 1 vez/dia houve piora da acne, enquanto 2 vezes/dia e 4 vezes/dia houve melhora das lesões inflamatórias e não inflamatórias. A frequência recomendada que se mostrou mais conveniente foi de 2 vezes/dia (Choi *et al.*, 2006).

■ Rosácea

Os pacientes com rosácea têm uma pele extremamente sensível aos irritantes químicos, além de ser reativa ao calor e a outros estímulos. Desse modo, os cuidados com a lavagem do rosto incluem: água morna, evitar uso de esponjas ou similares e aguardar ao menos 30 min após a lavagem para aplicar os produtos tópicos de tratamento.

A escolha do limpador também é importante. Recomenda-se evitar os sabões tradicionais, produtos que contenham álcool, adstringentes e abrasivos. Recomendam-se agentes de limpeza suaves ou limpadores com ativos terapêuticos, como a sulfacetamida e o enxofre.

Os pacientes com rosácea ocular podem apresentar blefarite, e, neste caso, a higiene diária das pálpebras é de fundamental importância para controlar o quadro.

■ Dermatite atópica

Os pacientes com dermatite atópica apresentam quantidade reduzida de ceramidas e alteração da composição lipídica da camada córnea, o que resulta em uma barreira cutânea alterada e predisposta à colonização por microrganismos.

Os cuidados com o banho fazem parte do tratamento da dermatite atópica. Recomenda-se evitar os sabões pelo potencial de irritação e dar preferência aos limpadores sintéticos suaves. Aditivos de banho como óleos podem ser adicionados à água para reduzir a perda transepidermica de água. Os limpadores enriquecidos com gorduras podem ser benéficos à medida que reduzem a depleção dos lipídios cutâneos por atuarem como lipídios de sacrifício nas micelas e também por se depositarem na pele durante a lavagem, o que, por outro lado, é apontado como uma possível causa de desencadeamento de eczema se este resíduo também contiver surfactantes.

■ Dermatite de contato

Os produtos de higiene pessoal podem provocar dermatite de contato por irritação primária, alérgica, fototóxica ou fotoalérgica. As crianças e os idosos, por apresentarem epiderme mais delicada, são os grupos mais suscetíveis.

A lavagem frequente das mãos pode provocar dermatite de contato por irritante primário, que é causada geralmente pelos tensoativos. A sua ocorrência é frequente em donas de casa, faxineiras e profissionais da saúde pela exposição frequente a água, sabões e detergentes.

As dermatoses ocupacionais constantemente se manifestam como dermatite de contato, do tipo por irritação ou alérgica. A escolha do limpador nesses casos deve buscar o equilíbrio entre proteger a pele e ser eficiente na remoção de resíduos industriais como óleos, graxas, tintas e vernizes. A compatibilidade do limpador com a pele é fundamental para a prevenção das dermatoses ocupacionais.

■ Dermatite seborreica

Na dermatite seborreica, os limpadores têm papel importante no seu controle. Quando acomete o couro cabeludo, em geral são utilizados xampus para tratamento que contenham algum dos seguintes ativos: sulfeto de selênio, imidazóis, piritionato de zinco, piroctona olamina, ácido salicílico, coaltar, entre outros. Nos casos em que acomete a face e o tronco, a recomendação é o uso de produtos suaves não irritantes. Para a blefarite seborreica, um dos tratamentos clássicos é lavar as pálpebras com sabonete líquido suave apropriado.

► Cabelos

O cuidado com os cabelos atualmente é muito valorizado, pois os cabelos têm papel importante no aspecto físico e na autoestima das pessoas. Tanto os cabelos bem cuidados quanto a pele jovem são atributos associados a sucesso social e oportunidades profissionais.

Os primeiros xampus são recentes: surgiram em 1933. Até esta data, eram utilizadas barras de sabão para higienizar os cabelos. Tinham o inconveniente de deixar resíduos de difícil remoção quando usadas com água rica em sais minerais, além de agravar a dermatite seborreica nas pessoas afetadas.

Atualmente, o uso de xampus é a maneira mais comum de tratar cosmeticamente os cabelos e também de manejar problemas dos cabelos e do couro cabeludo. O consumidor atual é extremamente exigente; espera eficácia máxima em cada produto. As qualidades esperadas de um xampu por esse consumidor vão muito além da capacidade de limpar. A formulação deve melhorar a cosmetividade do cabelo, adaptar-se às necessidades do tipo de cabelo, ao hábito de cuidado e aos problemas específicos relacionados com o couro cabeludo. Um xampu moderno pode conter até 30 ingredientes.

► Composição dos xampus

A formulação básica de um xampu, de forma simplificada, é composta pelos seguintes componentes: surfactantes, condicionantes, ingredientes ativos e aditivos.

■ Surfactantes

A maioria dos produtos utilizados nos xampus são aniônicos e anfotéricos, no entanto, existem, ainda, os catiônicos, os não aniônicos e os naturais. Os outros surfactantes podem ser utilizados caso haja necessidade de agentes condicionantes ou de se modificar o efeito de um surfactante.

Surfactantes aniônicos

São os surfactantes mais utilizados. Como já citado, os surfactantes sintéticos atualmente substituíram os sabões. Os sur-

factantes aniônicos sintéticos são os únicos surfactantes que podem ser usados isolados em um xampu de forma pura, sem diluição.

Pela sua excepcional capacidade de remoção do sebo, o efeito nos cabelos desta remoção completa não é cosmeticamente aceitável, resulta em aspereza, opacidade e embaraçamento.

São agrupados em classes, como descrito a seguir.

Lauril sulfatos

São muito utilizados, geralmente o segundo ou o terceiro ingrediente da formulação. (Na listagem dos ingredientes, os itens iniciais apresentam maior concentração, no caso, o primeiro listado é a água.)

Bom poder de limpeza, funcionam bem em água com e sem sais minerais, produzem espuma abundante e são facilmente removidos.

Pode haver necessidade de um segundo agente com ação condicionante. São comumente usados em xampus para cabelos oleosos. São exemplos: lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de trietanolamina, lauril sulfato de amônio.

Lauril éter sulfatos

São limpadores excelentes e produzem espuma abundante.

Um dos detergentes primários mais usados em xampus para cabelos normais a secos. São exemplos: lauril éter sulfato de sódio, lauril éter sulfato de trietanolamina, lauril éter sulfato de amônio.

Sarcosinatos

Apresentam excelente ação condicionante. Geralmente, não são usados como detergentes primários, pois não removem bem o sebo.

São úteis em xampus condicionantes e para cabelos secos. São exemplos: lauril sarcosina, lauril sarcosina de sódio.

Sulfossuccinatos

São detergentes fortes, usados em produtos para cabelos oleosos. Surfactante secundário comum nestes xampus. São exemplos: sulfossuccinato dissódico de oleamina, sulfossuccinato sódico de dioctila.

Surfactantes catiônicos

São utilizados em produtos para os cabelos como agentes condicionantes, pois tornam o cabelo mais fácil de pentear e manejar, além de apresentarem propriedades antiestáticas. São utilizados em xampus nos quais se deseja mínima limpeza, como xampus diários para cabelos tingidos, quimicamente descoloridos ou cabelos muito secos.

Por conter aminoácidos, a queratina do cabelo humano tem excesso de grupos ácidos com carga elétrica negativa, sendo esta quantidade ainda maior no cabelo danificado. Os compostos de amônio quaternário com carga elétrica positiva dos surfactantes catiônicos se ligam ao cabelo negativo e permanecem após o enxágue. Desse modo, são utilizados como agentes condicionantes para o cabelo danificado.

Nos xampus é frequente a sua associação com surfactantes não iônicos pouco irritantes. A sua incompatibilidade com os surfactantes aniônicos limita o seu uso em muitas formulações (p. ex., sais de amina, sais de quaternários de amônio).

Surfactantes anfotéricos

Nos produtos para cabelos, apresentam efeito condicionante. Pela sua alta tolerabilidade cutânea e mucosa, são ade-

quados para uso em xampus suaves, como xampus para bebês, cabelos finos e quimicamente tratados, pois espumam moderadamente bem e deixam o cabelo maleável.

São muito utilizados para otimizar xampus aniônicos, pois formam complexos com estes, reduzindo a sua tendência de se ligar com proteínas (p. ex., bataínas, sultaínas, derivados imidazolínicos).

Surfactantes não iônicos

É o segundo grupo mais utilizado na prática.

Em combinação com surfactantes anfotéricos servem para aumentar a tolerabilidade em limpadores bem suaves, como xampus para bebês (p. ex., álcool graxo polioxietileno, sorbitol polioxietileno, alcanolomidas).

Surfactantes naturais

Ressurgiram recentemente. Apresentam excelente capacidade de produzir espuma, porém são limpadores fracos. Em geral, são combinados com limpadores sintéticos que promovem a limpeza, sendo responsáveis pelo apelo de marketing.

■ Condicionantes

Dependendo do comprimento do fio e/ou de fatores exógenos como estresse mecânico pelo pentear, efeito da radiação ultravioleta (RUV), tratamentos químicos como coloração e permanente, as porções distais dos cabelos podem exibir sinais de dano, que pode ser evitado, minimizado ou simplesmente disfarçado por meio de agentes condicionantes.

São necessários nos xampus para cabelos secos, danificados ou quimicamente tratados. Enquanto por um lado esses agentes atuam aumentando o brilho e a maciez, tornando o cabelo mais maleável e fácil de pentear e conferindo propriedades antiestáticas, o uso excessivo pode tornar o cabelo menos manejável e com aspecto oleoso.

Existem várias substâncias utilizadas como agentes condicionantes: óleos vegetais, ceras, derivados da lecitina e lanolina, hidrolisados de proteínas (colágeno, seda, proteínas animais), compostos de amônio quaternário, silicones.

Os silicones têm alto coeficiente de distribuição, depositando gotas minúsculas nos fios que formam filme fino, uniforme e hidrofóbico que melhora o brilho e lubrifica, reduzindo a fricção entre as fibras no pentear e, assim, previnem o dano. Apresentam também propriedade antiestática, que previne o aspecto arrepiado.

Derivados de proteínas podem temporariamente consertar pontas duplas. As pontas duplas se formam quando a cutícula é perdida e a haste distal fica com o córtex exposto. A proteína é atraída pela queratina, uma propriedade conhecida como substantividade, e mantém os fragmentos do córtex unidos.

■ Ingredientes ativos

Atuam sobre os problemas específicos que afetam o couro cabeludo. Na Tabela 47.1, estão listados os principais ativos utilizados nos xampus medicamentosos.

■ Ingredientes aditivos

- *Agentes de espuma*: utilizados porque os consumidores associam a formação da espuma à limpeza, os quais são independentes. Auxiliam na distribuição do produto. É interessante destacar que o sebo inibe a formação de bolhas. Por esta razão, o xampu aplicado no cabelo sujo não espuma tanto quanto o aplicado no cabelo limpo
- *Espessantes*: aumentam a viscosidade do produto. Os consumidores também consideram que o xampu espesso funciona melhor do que o xampu fluido
- *Opacificantes*: da mesma maneira que os espessantes, são usados para melhorar o aspecto para o consumidor. Não

Tabela 47.1 Ingredientes ativos utilizados nos xampus medicamentosos.			
Dermatose	Princípio ativo	Ação	Observações
Dermatite seborreica	Piritionato de zinco	Antimicrobiano Antimitótico	Efetividade aumentada com o uso de ingredientes micronizados
	Dissulfeto de selênio	Antimicrobiano	Aumenta a secreção sebácea. Inibe a mitose no epitélio folicular – evite uso por tempo prolongado
	Ciclopirox olamina	Antimicrobiano	–
	Piroctona olamina	Antimicrobiano Antioxidante	–
	Cetoconazol	Antimicrobiano	–
	Enxofre	Antimicrobiano Ceratolítico	Seguro para crianças
	Ácido salicílico	Ceratolítico	–
	Coaltar	Antiproliferativo, anti-inflamatório Reduz a produção de sebo	Efeitos colaterais: foliculite, fotossensibilidade, dermatite de contato alérgica ou irritativa
Psoríase	Coaltar	–	–
	Enxofre	–	–
	Ácido salicílico	–	–
	Propionato de clobetasol	Antiproliferativo Anti-inflamatório	
Pediculose	Lindano	Inseticida	Pediculocida. Risco de absorção e toxicidade ao SNC
	Malation	Inseticida organofosforado	Pediculocida e ovicida
	Permetrina	Inseticida piretroide	Pediculocida
	Deltametrina	Inseticida piretroide	Pediculocida

apresentam relação com a capacidade de limpeza. Em geral, consistem em partículas insolúveis que refletem a luz, conferindo efeito perolado

- *Cossolventes*: para manter óleos e fragrâncias condicionantes claros em solução
- *Agentes dispersantes*: para manter agentes insolúveis (p. ex., silicone) em suspensão
- *Agentes sequestrantes*: quelam os íons de cálcio e magnésio, prevenindo a formação de resíduos por contato com sais minerais. Esses resíduos formam filme que deixa o fio opaco, pode provocar prurido e agravar os sintomas da dermatite seborreica
- *Antioxidantes*: protegem substâncias sensíveis à oxidação (p. ex., ácido ascórbico, α -tocoferol)
- *Absorvedores de RUV*: estabilizam corantes contra a luz (p. ex., derivados da benzofenona)
- *Ajustadores de pH*: previnem a alcalinização do fio. Muitos detergentes têm pH alcalino, o que provoca edema da haste do fio. Esse edema leva à perda da cutícula protetora, predispondo ao dano. O balanceamento do pH é feito pela adição de uma substância ácida, como o ácido glicólico. Xampus com pH neutro têm efeitos importantes no cabelo quimicamente tratado
- *Emolientes e umectantes*: conferem maciez aos fios dos cabelos
- *Emolientes*: óleos naturais, ésteres de ácidos graxos, alcanolamidas
- *Umectantes*: propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerina, sorbitol, lactato
- *Preservantes*: previnem contaminação por bactérias e fungos
- *Fragrância*: confere odor cosmeticamente aceitável ao consumidor
- *Corantes*: melhoram o aspecto do produto
- *Aditivos especiais*: conferem outros benefícios além de limpar. Em alguns casos, apresentam apenas apelo de *marketing*. Uma tendência atual é adicionar vitaminas condicionantes, como a B₅ (pantenol).

► Apresentações dos xampus

Os xampus podem ser formulados em diferentes veículos, como líquidos, géis, cremes, aerossóis e pós. Os xampus líquidos são os mais utilizados, e exibem variadas apresentações:

- *Xampus para cabelos normais*: indicados para pessoas com produção moderada de sebo e cabelos sem processamento químico. Um detergente comumente usado nestes produtos é o lauril sulfato de sódio
- *Xampus para cabelos secos ou danificados*: buscam-se ingredientes que promovam limpeza branda e condicionamento intensivo. São indicados para cabelos danificados por tinturas, descoloração, alisamento, permanente, assim como lavagem excessiva, uso excessivo de secador, escovação vigorosa, entre outros motivos. Podem ainda ser uma boa opção para uso por pessoas idosas.

Estes produtos contêm moléculas grandes que agrupam as extremidades das escamas danificadas da cutícula, contribuindo para amaciar o cabelo e preencher as fraturas e fissuras, o que resulta em cabelo mais manejável e brilhante. São utilizados detergentes suaves, como os sulfatos

lauréticos, além de polímeros catiônicos, proteínas hidrolisadas e silicones. O pantenol pode ser usado por promover hidratação

- *Xampus para cabelos oleosos*: são formulados para remover a oleosidade natural sem agredir os cabelos, ao mesmo tempo evitando o acúmulo de agentes condicionantes que iriam “pesar”. Utilizam-se detergentes potentes (lauril sulfatos ou sulfossuccinatos) e minimiza-se o uso de condicionantes. Não há necessidade de uso de condicionadores, pois podem anular o efeito do xampu. Não há agente farmacológico tópico capaz de controlar a produção de sebo. A remoção inadequada do sebo agrava o problema da oleosidade, lavar com frequência insuficiente leva ao acúmulo de sebo e material exógeno (sujeira e bactérias) nos cabelos. A solução para os cabelos oleosos é lavá-los tanto quanto necessário para mantê-los limpos. São indicados para adolescentes com cabelos oleosos
- *Xampus para uso diário*: lavagem diária somente é necessária quando a produção de sebo é alta, pois o xampu é tecnicamente mais danoso ao cabelo do que benéfico. Utilizam-se detergentes suaves e dispensam-se os agentes condicionantes. Pode ser usado um condicionador de remoção imediata logo após o xampu
- *Xampus para bebês*: utilizam-se limpadores suaves, uma vez que o bebê produz pouco sebo, e produtos não irritantes para os olhos. São usados detergentes anfotéricos. Esses produtos podem também ser apropriados para cabelos finos, cabelos maduros e/ou para uso diário
- *Xampus suaves*: da mesma forma, utilizam-se limpadores suaves, sendo indicados para pessoas com couro cabeludo sensível (p. ex., dermatite de contato ou dermatite atópica). Podem também ser utilizados para pessoas com cabelos finos e/ou para uso diário
- *Xampus para limpeza profunda ou removedores de resíduos*: são, em geral, usados para remoção de restos de produtos capilares. Xampus para uso diário ou para cabelos secos não são efetivos na remoção dos filmes que se formam nos fios pelos produtos utilizados para manter o cabelo no lugar, como *sprays*, géis e musses. Recomenda-se o uso desses xampus 1 vez/semana. O detergente primário mais utilizado é do grupo dos lauril sulfatos
- *Xampus medicamentosos*: adicionam algum benefício ao couro cabeludo, além de limpar, como aliviar o prurido e a descamação. A lista dos princípios ativos utilizados encontra-se citada na Tabela 47.1. O mentol, comumente utilizado, induz sensação de formigamento, que atua como um estímulo secundário, reduzindo a percepção de prurido. Nas formulações, além do princípio ativo, é possível combinar outros aspectos como o tipo de surfactante de acordo com o tipo de cabelo e o tipo de descamação do couro cabeludo, de modo a ajustar melhor o produto a cada situação específica
- *Xampus profissionais*: apresentam a mesma formulação dos demais produtos, exceto por serem mais concentrados e necessitarem ser diluídos cerca de 8 a 10 vezes antes do uso. Podem ser divididos em dois tipos: para lavagem antes de cortar e para uso antes e após processos químicos. Merecem citação especial os xampus profissionais aniônicos com pH ácido usados após a descoloração para neutralizar a alcalinidade residual e preparar o cabelo para a coloração. Se o cabelo for exposto a pH alcalino, ocorre edema na cutícula e a haste fica mais porosa, podendo ocorrer dano irreversível aos fios. Após a coloração, utilizam-se então xampus

profissionais catiônicos com pH ácido para atuarem como neutralizadores e da mesma maneira minimizar o edema dos fios e a perda da cor.

► Bibliografia

- Abbas S, Goldberg JW, Massaro M. Personal cleanser technology and clinical performance. *Dermatol Ther*. 2004; 7(Suppl 1):35-42.
- Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K *et al*. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*. 2004; 17(Suppl 1):16-25.
- Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J *et al*. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from an European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(7):751-9.
- Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2006; 23(5):421-7.
- Choi YS, Suh HS, Yoon MY *et al*. A study of the efficacy of cleansers for acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2010; 21(3):201-5.
- Corazza M, Lauriola MM, Zappaterra M *et al*. Surfactants, skin cleansing protagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(1):1-6.
- Draelos ZD. *Cosméticos em dermatologia*. 2ª ed. Revinter; 1999.
- Draelos ZD. Essentials of hair care often neglected: hair cleansing. *Int J Trichology*. 2010; 2(1):24-9.
- Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10 (Suppl 1):1-6.
- Guimarães CMDs. *Sabonetes e xampus de uso dermatológico e cosmiátrico*. 1ª ed. Atheneu; 2007.
- Halvarsson K, Lodén M. Increasing quality of life by improving the quality of skin in patients with atopic dermatitis. *Int J Cosmet Sci*. 2007; 29(2):69-83.
- Kuehl BL, Fyfe KS, Shear NH. Cutaneous cleansers. *Skin Therapy Lett*. 2003; 8(3):1-4.
- Lebwohl M, Clark L, Levitt J. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics*. 2007; 119(5):965-74.
- Mukhopadhyay P. Cleansers and their role in various dermatological disorders. *Indian J Dermatol*. 2011; 56(1):2-6.
- Trüeb RM. Shampoos: ingredients, efficacy and adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5(5):356-65.
- Trüeb RM. The value of hair cosmetics and pharmaceuticals. *Dermatology*. 2001; 202(4):275-82.
- Turgeon EWT. Adolescent skin: how to keep it healthy. *Can Fam Physician*. 1986; 32:2427-33.

48

Enzimas Cosmecêuticas

André Vieira Braz

Thaís Harumi Sakuma

- Introdução, 484
- Oxidorredutases, 484
- Enzimas proteolíticas, 485
- Enzimas de reparo do DNA, 487
- Transcriptase reversa, 488
- Enzima metaloproteica, 488
- Inibidores de metaloproteinase, 488
- Conclusão, 489
- Bibliografia, 490

► Introdução

Enzimas são catalisadores proteicos altamente específicos e complexos que aumentam a velocidade das reações químicas celulares. Sua descoberta ocorreu pouco antes de 1833, por Payen e Persoz, e sua denominação “enzima”, em 1878, por Wilhem Kuhne. Somente em 1926, foi estabelecido que se tratava de proteínas especiais com atividade específica.

Na ausência das enzimas e na temperatura e pH comuns às células e à matriz extracelular, a maioria das reações não seriam capazes de ocorrer em velocidade suficiente para manter viabilidade celular. As enzimas podem acelerar a velocidade de uma reação de 100 a até 1.000 vezes, e são altamente específicas ao seu substrato.

Recentemente, despertou-se o interesse da aplicação das enzimas na indústria cosmecêutica, com o principal objetivo de rejuvenescimento e proteção cutânea.

► Oxidorredutases

A pele utiliza uma série de mecanismos de proteção para se defender contra as agressões do meio ambiente. Um dos mais estudados é o sistema de defesa antioxidante, que elimina os radicais livres e ajuda a proteger a pele, neutralizando as substâncias nocivas que podem ser geradas pela exposição solar e pela poluição. Logo, a pele apresenta elaborado sistema de defesa antioxidante para lidar com o estresse oxidativo induzido pela radiação ultravioleta (UV). No entanto, a exposição excessiva à radiação UV pode superar a capacidade antioxidante cutânea, levando a danos oxidativos e, finalmente, a câncer de pele, imunossupressão e envelhecimento prematuro da pele.

Uma área em que a aplicação tópica de enzimas tem mostrado benefícios significativos é a proteção da pele. Existem enzimas cosméticas com estabilidade excelente, que atuam com êxito na superfície da pele, com a capacidade de retirar os radicais livres gerados por fatores ambientais, tais como poluição, fumaça, luz solar etc.

Portanto, uma estratégia interessante no combate às agressões ambientais previamente citadas é o suporte ao sistema antioxidativo endógeno, por meio da administração de enzimas antioxidantes diversas, tais como: superóxido dismutase, peroxidase, catalase e glutathione peroxidase. Essas enzimas são denominadas oxidorredutases, pois catalisam reações de oxidação-redução.

A suplementação de antioxidantes não enzimáticos como glutathione, α -tocoferol, ácido ascórbico e betacaroteno também aumenta a eficácia da proteção. Embora os tratamentos com os componentes individuais do sistema antioxidante sejam bem-sucedidos, o equilíbrio entre os diferentes antioxidantes na pele é muito importante. Em alguns estudos, verificou-se que uma grande quantidade de um único antioxidante poderia ter até efeitos deletérios. Os resultados mais promissores foram obtidos em estudos que integram vários compostos, resultando muitas vezes em sinergismo dos efeitos protetores.

Além disso, fotoprotetores solares também podem se beneficiar da combinação de antioxidantes, resultando em maior segurança e eficácia para tal ação. Serão abordadas, separadamente, as oxidorredutases de maior relevância: superóxido dismutase, peroxidase e catalase.

■ Superóxido dismutase

Talvez uma das enzimas mais importantes para a proteção cutânea seja a superóxido dismutase (SOD). Mann e Leilin, em 1938, descreveram-na pela primeira vez como uma proteína azul/verde. No entanto, sua função como uma enzima capaz de remover cataliticamente o radical superóxido foi identificada por McCord e Fridovitch apenas em 1968. Fridovitch propôs ainda que o radical superóxido seria um fator importante na toxicidade do oxigênio e que a SOD promoveria uma defesa fundamental, eliminando os radicais de oxigênio e inibindo a peroxidação lipídica.

Durante a respiração celular é importante que a molécula de oxigênio seja reduzida a duas moléculas de água com aceitação de quatro elétrons. Se o oxigênio é apenas parcialmente reduzido, o produto é o radical superóxido. Os radicais superóxido são extremamente tóxicos para as células, pois “atacam” os ácidos graxos insaturados da membrana lipídica, prejudicando-na estruturalmente e causando lesão celular. Diferentes tipos de SOD foram descritos, como: CuZnSOD, SOD bacteriano e o tipo mitocondrial à base de manganês e ferro (*ferrienzyme*). SOD são enzimas altamente estáveis e, portanto, facilmente isoladas.

Na década de 1980, SOD foi descrita na imprensa popular como “droga de Lázaro”, quando foi defendida como tratamento para vítimas de infarto de miocárdio. Estudos têm mostrado que, com a idade, os níveis de SOD nos tecidos diminuem.

Várias pesquisas demonstraram que a administração tópica de antioxidantes é uma maneira eficiente de enriquecer o sistema de proteção cutâneo endógeno e que a SOD em formulações pode ser utilizada para melhorar a fotoproteção da pele. Com base nesses resultados, a L’Oreal rapidamente reconheceu a importância dessa matéria-prima e obteve uma patente para uma SOD de origem marinha em 1973, para a sua utilização em produtos cosméticos em geral (UE patente Nº 2.287.899). A Brooks Industries, em 1987, também desenvolveu uma SOD, porém derivada de levedura, a CuZnSOD (Biocell SOD-YeastCuZnSOD pó com 600 unidades). Foi desenvolvida a partir de levedura fermentada em cobre/zinco, rica em nutrientes. Em testes realizados recentemente, a CuZnSOD de levedura revelou excelente atividade antioxidante *in vitro*, maior que a maioria dos outros antioxidantes populares, como o tocoferol (vitamina E) e os polifenóis de chá verde. Há relatos de irritação cutânea com a forma pura da SOD. Acredita-se que as proteínas da levedura ajudem a estabilizar a enzima sob condições típicas de uso cosmético e desempenhem um papel importante na proteção pela redução do potencial de irritação.

Em um estudo, uma formulação tópica foi criada com diferentes concentrações de superóxido dismutase (SOD) isoladamente ou em associação com o tocoferol (TOC). A formulação de SOD associada ao TOC mostrou-se instável, uma vez que a interação entre os antioxidantes levava ao comprometimento da atividade enzimática. Formulações com SOD isolada mostraram estabilidade e mantiveram a atividade enzimática por 6 meses. Essa mesma formulação foi eficaz na inibição do eritema cutâneo induzido por UVB, 48 h após uma única aplicação.

Em resumo, acredita-se que esta enzima será ainda mais importante nas formulações cosméticas, pois tem a capacidade de proteger a pele contra os efeitos prejudiciais da radiação UV, ajudando a prevenir o fotoenvelhecimento; além

disso, aumenta a proteção aos efeitos nocivos dos poluentes ambientais.

■ Peroxidase

As peroxidases são enzimas que oxidam substratos orgânicos, tendo o peróxido de hidrogênio como molécula aceitadora de elétrons na reação denominada peroxidação. O peróxido de hidrogênio é formado em muitas células aeróbicas, como resultado da dismutação dos radicais livres de oxigênio. O mesmo pode ser produzido durante a fotossíntese das plantas e como resultado de reações fotoquímicas da água do mar. Também foi encontrado em níveis baixos na chuva e na água de rio. É um agente oxidante fraco e pode inibir a glicólise. Cruza membranas celulares e, uma vez dentro da célula, reage com íons ferrosos e forma o perigoso radical hidroxila – provável origem de muitos dos efeitos tóxicos atribuídos ao peróxido de hidrogênio. Também é possível que a luz UV reaja com o peróxido de hidrogênio, gerando dois radicais hidroxila e ataque ao DNA celular. Dois tipos de enzimas têm sido identificadas nas células para eliminar o peróxido de hidrogênio: as peroxidases e as catalases.

A atividade da peroxidase foi observada em raízes e caules de plantas que frequentemente apresentam um heme contendo peroxidases inespecíficas que atuam em vários substratos, incluindo o peróxido de hidrogênio. Outras peroxidases similares não específicas têm sido encontradas em animais, tais como lactoperoxidases (encontradas no leite e na saliva, oxidando o íon tiocianato), mieloperoxidase (contribui para a fagocitose) e tireoperoxidase (oxida o íon de iodo). A peroxidase inespecífica mais estudada é a peroxidase da raiz forte, obtida a partir da raiz da planta rábano (*Amoracia*).

Outra peroxidase muito estudada é a do extrato de sementes da erva-doce, obtida por um delicado processo de extração aquosa para assegurar que as enzimas não sejam inativadas. Esse extrato de sementes da erva-doce é um excelente material para cosméticos, sendo um líquido de coloração muito pálida amarelo-esverdeado, com um odor extremamente leve. Uma combinação de testes de toxicidade *in vitro* e testes em seres humanos demonstrou que esse material é praticamente não irritante e não sensibilizante. Uma pesquisa revelou que o extrato de erva-doce apresentou maior capacidade de proteção contra a peroxidação lipídica do que o tocoferol. Acredita-se que a razão para isso é que a enzima continua agindo enquanto há substrato; o tocoferol, por sua vez, esgota-se e precisa ser regenerado. Obviamente, esse mecanismo de regeneração existe dentro da célula, no entanto, não ocorre na superfície da pele.

Uma área em que o sistema enzimático tem sido utilizado como mecanismo de defesa combina uma peroxidase (lactoperoxidase) e uma oxidase para proteger as formulações cosméticas do ataque bacteriano. Essas enzimas consomem o oxigênio presente em uma formulação quando um frasco é aberto. Esse sistema mostra como proteger uma formulação cosmética após testes em várias formulações. Os dados mostram que excelentes resultados podem ser obtidos. Além disso, ensaios feitos em seres humanos, incluindo pacientes com lesões na pele, têm demonstrado que é um produto extremamente seguro. Isso indica que o tipo correto de peroxidase pode ser utilizado com segurança e sem irritação em cosméticos.

Outra combinação de sucesso é a associação entre a SOD e a peroxidase. Foi provado que trabalham em sinergia após um estudo no qual foram examinadas por sua capacidade de redu-

zir o eritema induzido pela radiação ultravioleta (UV). Além da capacidade de reduzir esse eritema, também eliminaram os radicais livres.

Conclui-se que, com o envelhecimento da população mundial, as formulações de produtos cosméticos que contenham enzimas como peroxidases isoladas ou associadas à SOD podem complementar o sistema de defesa natural e proteger a pele dos danos causados pelo tempo e pelas agressões ambientais.

■ Catalase

É uma enzima intracelular, encontrada na maioria dos organismos, que também decompõe o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo, portanto, uma peroxidase. É encontrada em organelas subcelulares conhecidas como peroxissomas, quando em animais e plantas, ou nos glioxissomas, quando apenas em plantas.

A catalase está diretamente ligada à proteção antioxidante cutânea, tendo forte relação com a qualidade de vida. Estudos recentes mostraram que os níveis mais elevados de SOD e catalase em insetos estendiam a qualidade e a duração de suas vidas. Esses dados certamente revelam dois importantes fatos: os seres humanos vivem em um mundo hostil rico em oxigênio, em que o corpo é lentamente oxidado até a morte; alcançar uma proteção suficiente é essencial, porém muito difícil.

À medida que as pessoas envelhecem, a capacidade do corpo em se proteger do estresse oxidativo também é reduzida. Logo, as enzimas que desempenham esse papel, como a SOD e a catalase, tornam-se cada vez menos numerosas.

Um estudo revelou que existe uma variação sazonal na atividade da catalase do estrato córneo, havendo redução significativa em áreas de pele expostas ao sol durante o verão. Já a SOD do estrato córneo permaneceu intacta na mesma estação climática. Para avaliar o efeito protetor dos antioxidantes *in vivo*, a peroxidação lipídica foi induzida na superfície cutânea por uma única dose de UVA (1 cm J). Foi realizado o tratamento tópico com uma molécula sintética catalase/SOD-like (EUS-134), 1 h antes da exposição a UVA. O nível de peroxidase lipídica na superfície da pele exposta a UVA foi reduzido. Logo, a molécula sintética catalase/SOD-like (EUS-134) pode ser capaz de compensar deficiências sazonais da capacidade de defesa dos antioxidantes na superfície da pele, contribuindo, assim, para a melhor proteção desta contra o acúmulo do fotodano oxidativo.

Nem todas as associações são bem-sucedidas em relação à catalase para aumentar a atividade antioxidante. A *Mesembryanthemum crystallinum* é uma planta halófila amplamente utilizada na medicina tradicional, caracterizada pela presença de enzimas antioxidantes em resposta a estresses abióticos. Em pesquisa, foi preparada uma formulação com extrato de *M. crystallinum* + SOD + catalase associados a outras moléculas antioxidantes. As atividades da SOD e da catalase foram mensuradas. A formulação, que foi armazenada por 15 dias a uma temperatura de 4°C, mostrou uma acentuada perda da capacidade antioxidante. A adição do extrato de *M. crystallinum* induziu também redução na viscosidade e no pH da formulação.

► Enzimas proteolíticas

As enzimas são catalisadores de reações químicas, nos organismos vivos, que aceleram reações bioquímicas. Cada enzima

é específica para a substância que está agindo e para o tipo de reação que controla. Por exemplo, células da pele são feitas de proteínas e as enzimas capazes de decompô-las são chamadas de proteases ou enzimas proteolíticas. Já a enzima capaz de decompor os lipídios da pele é a lipase. Proteases foram, pela primeira vez, utilizadas comercialmente na indústria de produtos para lavanderia. A adição de proteases nos detergentes em pó possibilitou remover manchas das roupas de modo mais eficaz.

Por mais de 50 anos, as enzimas proteolíticas têm sido amplamente utilizadas em laboratório com o propósito de descolar, *in vitro*, a epiderme e isolar os queratinócitos. No entanto, topicamente *in vivo*, as propriedades farmacológicas dessas enzimas são desconhecidas. O uso terapêutico das proteases aplicadas topicamente tem-se limitado ao desbridamento de feridas.

Em estudo realizado em 2005 para avaliar os efeitos clínicos e histológicos da aplicação tópica das proteases, concluiu-se que elas representam um método alternativo de ablação epidérmica com diversas vantagens sobre as técnicas existentes. Porém, mais estudos são necessários para o desenvolvimento ideal de formulações enzimáticas, veículos e indicações.

Sempre à procura de novos ingredientes ativos, o mercado de cuidados com a pele voltou-se para as pesquisas em relação às proteases como alternativa aos α -hidroxiácidos para induzir a esfoliação da camada córnea cutânea. Proteases promovem descamação sem o baixo pH exigido pelo ácido glicólico e seus derivados químicos para tal ação. Irritação, é claro, pode ocorrer se a protease é aplicada em elevadas concentrações ou for deixada na pele por muito tempo.

A conclusão, portanto, é que a melhor quantificação dos efeitos das proteases na pele pode realmente levar a uma nova tecnologia para *peelings* químicos além dos α -hidroxiácidos e ácido tricloroacético, os quais geralmente são administrados por dermatologistas atualmente.

Proteases também aumentam a eficácia de hidroquinonas e de outros ativos que necessitam de penetração cutânea para alcançar o efeito desejado.

Dentro desse grupo enzimático, algumas proteases são seletivas, decompondo especificamente as proteínas de células queratinizadas mortas da pele, não atacando as células vivas. Por outro lado, as enzimas de plantas, papaína e bromelina, não são específicas para a queratina e se anexam a células mortas e vivas. Logo, não são apropriadas para o *peeling* cutâneo, uma vez que podem causar irritação e até mesmo uma reação alérgica; porém, são excelentes como amaciantes de carne e como coadjuvantes da digestão.

Peelings à base de enzimas têm sua atividade diminuída em algumas horas. Isso dificilmente ocorre com um produto à base de ácidos, em que a penetração na pele geralmente é mais profunda. Outra maneira de interromper a ação dos *peelings* enzimáticos é lavando a pele com uma solução neutralizadora com pH incompatível com o da enzima. A vantagem de um *peeling* à base de enzimas é a sua suavidade, pois apresentam um pH alto, em torno de 8,5, proporcionando um meio que pode amaciar a pele facilitando a limpeza profunda e extrações. *Peelings* à base de ácidos apresentam pH baixo, de 3,5 ou menos, sendo um ambiente que promove adstringência, podendo ressecar e irritar a pele.

Peelings de enzimas podem ser usados em mãos, cotovelos e todo o restante do corpo. Para as áreas com pele mais espessa, uma versão mais forte do produto pode ser utilizada.

Os benefícios dos *peelings* enzimáticos ocorrem para todos os tipos de pele. Para a pele seca, uma esfoliação enzimática remove as células mortas acumuladas e o pigmento nelas contido. Há melhora da textura e da coloração, com a pele se tornando mais macia e lisa. Faz os poros parecerem menores, as melanoses solares mais claras e as linhas de expressão menos visíveis. Para a problemática pele oleosa, uma esfoliação enzimática limpa os poros e impede a formação de comedões.

Peelings com enzimas apropriadas são leves e agem sobre o estrato córneo mais lenta e suavemente. O paciente pode sentir um leve formigamento, mas não desconforto, até porque os produtos bem formulados contêm, além das enzimas, ingredientes anti-inflamatórios e calmantes.

As três enzimas proteolíticas mais relevantes serão abordadas separadamente: tripsina, bromelina e papaína.

■ Tripsina

As enzimas pancreáticas são muito eficazes para as peles oleosa e acneica. Esse sistema enzimático é composto por dois componentes úteis: a tripsina e a lipase. A tripsina age na queratina, sendo, portanto uma protease, e mostra muita eficácia na lesão acneica. Atua sobre a superfície interna do folículo, o infundíbulo, hidrolisando as células córneas de seu revestimento. A lipase atua sobre os lipídios, hidrolisando tanto os núcleos sebáceos dos comedões, que são facilmente extraídos com moderada pressão, quanto os óleos, reduzindo o brilho da pele.

■ Bromelina

A bromelina é um extrato bruto do abacaxi (*Ananas comosus*), que contém, dentre outros componentes, várias proteínas, as quais demonstram, *in vitro* e *in vivo*, atividades distintas, a saber, antiedematosa, anti-inflamatória, antitrombótica e fibrinolítica.

A história da bromelina está ligada à do abacaxi. Essa fruta tropical foi encontrada por Colombo em 1493, em Guadalupe. Foi usada na medicina popular para curar doenças diferentes pelos indígenas das Américas Central e do Sul, usos esses relatados por exploradores do século 17, que visitaram o Novo Mundo após a descoberta de Colombo. As indicações farmacêuticas da bromelina foram apresentadas entre 1975 e 1978.

Embora a estrutura química exata de todos os componentes ativos da bromelina não seja totalmente determinada, essa substância é uma promessa farmacológica. Suas propriedades incluem:

- Ação anti-inflamatória
- Atividade fibrinolítica
- Inibição da agregação plaquetária
- Propriedades no desbridamento cutâneo.

Em recente estudo, pacientes com fraturas ósseas crônicas tratados com bromelina apresentaram significativamente menos edema pós-operatório do que o grupo placebo.

Outra indicação da bromelina é o rápido desbridamento de queimaduras de terceiro grau, o que reduz consideravelmente a morbidade e a mortalidade de pacientes gravemente queimados.

O desbridamento químico, em oposição ao cirúrgico, remove seletivamente apenas a pele queimada, mantendo a

estrutura da não atingida. A bromelina aplicada topicamente, a 35% em uma base lipídica, tem realizado desbridamento completo em queimaduras experimentais feitas em camundongos em cerca de 2 dias, sem efeitos colaterais ou danos ao tecido adjacente ao queimado. Já a collagenase realiza desbridamento em cerca de até 10 dias.

O uso da bromelina tópica para a remoção de crostas de escaras foi investigado. Após duas aplicações tópicas da enzima, foi constatado o desbridamento somente das camadas superficiais das escaras, sendo preservados os tecidos subjacentes. No mesmo estudo, as escaras avaliadas permaneceram livres de infecção após o uso da enzima.

Em virtude da eficácia da bromelina tópica para o desbridamento das camadas mais superficiais das escaras, um produto comercial para esse fim foi criado à base de bromelina: Escharase.

■ Papaína

A papaína é uma enzima proteolítica extraída do mamão papaia (*Carica Papaya*) e tem sido utilizada em diferentes áreas – farmacêutica, cosmecêutica e de nutrição.

Em um interessante estudo foi avaliada a eficácia da aplicação de papaína, em fórmulas em gel e creme, como tratamento para o hirsutismo. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de um produto depilatório por meio de análise histológica e por microscopia óptica. Fórmulas em gel e creme contendo papaína foram desenvolvidas e aplicadas diariamente na área pilosa posterior de dois grupos de camundongos durante 31 dias. O efeito da fórmula depilatória em gel aplicada no primeiro grupo foi menos evidente. O segundo grupo, tratado com a fórmula depilatória em creme, apresentou um efeito significativo mais evidente, havendo, na análise morfométrica, dilatação de cerca de 55% do lúmen do folículo piloso e aumento da espessura da epiderme. O creme depilatório contendo papaína obteve um efeito significativamente maior do que o gel depilatório formulado com a mesma enzima.

Outro estudo avaliou novo uso para a papaína: uma solução de limpeza para feridas. Foi desenvolvida para simplificar a abordagem do tratamento das feridas, pois combina, em uma só fórmula, ações de desbridamento e limpeza. Esse estudo descreve o preparo e a avaliação pré-clínica, revelando a aceleração da cicatrização com o uso da solução contendo a enzima citada. A solução de limpeza para feridas à base de papaína foi utilizada para tratar feridas criadas por incisão em camundongos Sprague-Dawley, enquanto a água destilada e a iodopovidona foram usadas para o grupo-controle. Vinte e sete camundongos brancos clinicamente saudáveis foram divididos aleatoriamente em três grupos e tratados até o 21º dia pós-incisão. Medições de redução das feridas e análises histológicas foram obtidas para avaliar o padrão de cicatrização. Camundongos tratados com solução de limpeza para feridas à base de papaína apresentaram cicatrização progressiva com base nos parâmetros de avaliação, quando comparados com camundongos tratados com água destilada e iodopovidona. Foi, então, demonstrada sua eficácia em promover a cicatrização da ferida. Além de seu efeito cicatrizante, a solução de limpeza apresentou propriedades antibacterianas que a tornam um produto completo para a abordagem de tratamento das feridas. No entanto, mais estudos devem ser realizados para garantir a sua segurança para uso humano.

► Enzimas de reparo do DNA

Os danos ao DNA causados pelos raios ultravioleta podem ocorrer de maneira indireta, por meio da indução da formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, ou por lesão direta. Os raios UVA são capazes de iniciar a produção maciça de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ROS, RNS) a partir da interação com cromóforos endógenos, como, por exemplo, as bases dos ácidos nucleicos, induzindo vários tipos de lesões oxidativas no DNA. As bases guanina são as mais suscetíveis à oxidação, gerando o produto oxidativo 8-hidroxiguanina (O-OH-G). Já os raios UVB são diretamente absorvidos pelo DNA, levando à formação de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) e pirimidina-6-pirimidina-4 (6-4PP). As espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (ROS, RNS) e as lesões diretas ao DNA causam alteração na proliferação e diferenciação epidérmica, diminuição da síntese de colágeno e ativação das enzimas degradadoras de colágeno, levando ao envelhecimento prematuro da pele e/ou carcinogênese. Sendo assim, o reparo enzimático do DNA é um importante mecanismo de defesa contra o câncer de pele e o fotoenvelhecimento.

As enzimas de reparo do DNA serão descritas separadamente: T4 endonuclease 5, fotoliase e 8 oxoguanina glicosilase 1.

■ T4 endonuclease 5

A T4 endonuclease 5 (T4N5) é uma enzima reparadora do DNA que reconhece especialmente os dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) (principal lesão induzida pelos raios UVB no DNA), e que inicia o reparo do DNA por meio da clivagem dessa estrutura. O potencial da T4N5 em ajudar a eliminação de lesões do DNA foi documentado em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Essa enzima foi introduzida pela primeira vez por Tanaka *et al.*, em 1975, para aumentar a remoção de CPD em células de xeroderma pigmentoso. O tratamento de queratinócitos irradiados com UVC com T4N5 tópica lipossomada diminuiu a frequência de CPD no DNA em 29 a 64%. Yarosh (2002) demonstrou que loção lipossomada de T4N5 diminuiu a frequência de queratoses actínicas e carcinomas basocelulares em pacientes com xeroderma pigmentoso em 60% e 36% respectivamente, no período de 1 ano. Também demonstrou que T4N5 tópica lipossomada aumentou o índice de reparo dos danos ao DNA induzidos por UV já nas primeiras horas após início do tratamento.

■ Fotoliase

As fotoliasas são enzimas reparadoras do DNA produzidas por plantas, bactérias e algumas espécies de animais. As foliases podem reparar lesões de DNA do tipo CPD ou 6-4PP. Elas se ligam ao dímero e catalisam uma segunda reação fotoquímica, refazendo as bases pirimídicas individuais. Um estudo demonstrou que a aplicação tópica de fotoliase lipossomada na pele irradiada por UV reduziu o número de CPD em 40 a 45%, prevenindo imunossupressão e queimadura solar.

■ 8 oxoguanina glicosilase 1

A 8 oxoguanina glicosilase 1 (OGG1) é uma enzima altamente específica para a remoção das bases guanina danificadas pelo processo oxidativo (8-OH-G) do genoma. Foi iden-

tificada pela primeira vez na *E. coli* e depois em leveduras, plantas e seres humanos. Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, Draelos *et al.* (2009) demonstraram que a aplicação tópica de um hidratante contendo enzimas reparadoras do DNA (fotoliase, endonuclease e 8 oxoguanina glicosilase), 2 vezes/dia, durante 3 meses, provocou melhora estatisticamente significativa de manchas e rugas.

► Transcriptase reversa

■ Telomerase

O processo de envelhecimento decorre de um programa genético (envelhecimento intrínseco), como também de danos ambientais cumulativos (envelhecimento extrínseco). Recentemente, os telômeros foram identificados como a chave do envelhecimento intrínseco. São estruturas localizadas nas “pontas” dos cromossomos (do grego *telos* = fim e *meros* = parte) e funcionam como “capas protetoras” dessas extremidades, tendo papel muito importante na manutenção da integridade do genoma. Entretanto, durante a mitose de células somáticas, a enzima DNA polimerase não consegue replicar os telômeros, resultando em seu encurtamento progressivo a cada divisão celular. Quando atingem um ponto crítico de encurtamento, o crescimento celular é interrompido, culminando na senescência e indução de morte da célula. Por isso, os telômeros são também chamados de relógio biológico. Estudos demonstraram que o comprimento do telômero diminui em 150 pares de bases a cada divisão celular e que o comprimento do mesmo *in vivo* é inversamente proporcional à idade do indivíduo, sendo menor em células de idosos.

Um tipo especial de transcriptase reversa, chamada de telomerase, é capaz de replicar os telômeros de células germinativas e células-tronco embrionárias. Entretanto, essa enzima é expressa em níveis baixíssimos, insuficientes para manter o comprimento telomérico das células somáticas.

Algumas empresas cosmecêuticas lançaram produtos à base de telomerase visando ao rejuvenescimento cutâneo, algumas prometendo resultados milagrosos. Contudo, até o momento, não existem dados suficientes que demonstrem a segurança desses tratamentos que agiriam alongando o comprimento telomérico. Sabe-se que células que reativam a telomerase continuam a se dividir infinitamente, tornam-se imortais, e isso é o que acontece com 85% das células cancerígenas. São as duas faces da mesma moeda: se, por um lado, o encurtamento telomérico causa envelhecimento, por outro seria um mecanismo de prevenção ao câncer, já que evitaria a multiplicação de células cujo DNA foi progressivamente danificado ao longo da vida.

► Enzima metaloproteica

■ Aconitase

A aconitase (ou aconitato hidratase) é uma enzima metaloproteica que catalisa a estereoisomerização do citrato para o isocitrato via *cis*-aconitato no ciclo de Krebs.

O estresse oxidativo gera alterações e danos ao DNA mitocondrial, pois compromete o processo de respiração celular.

A pele fotoenvelhecida apresenta um DNA mitocondrial mais suscetível a radicais livres, podendo ocorrer altas taxas de mutação e sendo o reparo menos eficiente. A proteção do DNA mitocondrial é essencial para a respiração celular. Em resposta ao acúmulo de radicais livres, as células desenvolvem uma resposta ao estresse oxidativo, na qual a aconitase parece desempenhar um papel importante, protegendo o DNA mitocondrial, sendo uma espécie de “guarda-costas” da mitocôndria.

Foi avaliada em um estudo a citotoxicidade do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em fibroblastos de pele humana em cultura, sendo cultivados por 48 h, com ou sem 1% do composto de aconitase, o qual mostra a melhora da expressão e da atividade total da aconitase celular. Depois de 30 min de tratamento com 5 mM de H_2O_2 , os fibroblastos foram colocados, para sua recuperação, por 2 h em meio contendo ou não o composto de aconitase. A produção de radicais livres, em seguida, foi avaliada pela coloração di-hidroxietídio e, posteriormente, analisada por citometria de fluxo. As células estimuladas pela aconitase mostraram redução significativa na produção de radicais livres quando os fibroblastos foram pré-tratados 48 h antes da aplicação com H_2O_2 . Nesse estudo, o nível observado de produção de ROS foi menor (–16%) do que a condição de controle.

Outro estudo *in vivo* foi realizado com o composto de aconitase *versus* placebo em 12 voluntários saudáveis. A microscopia confocal *in vivo* (VivaScope®), feita nos dias 0, 6 e 7 e 24 h após a UV (2 DEM de luz solar de espectro amplo), tornou possível a comparação entre a epiderme aconitase-induzida e a área com placebo. Nos dias 6 e 7, observou-se boa conservação estrutural, com melhoria morfológica das células granulares no lado aconitase-induzido, demonstrando a pele com uma aparência saudável, comparada com o lado tratado com placebo. Além disso, os danos geralmente causados pelos raios UV, tais como queimaduras celulares e edema, foram menos evidentes no lado aconitase-induzido. O VivaScope® foi utilizado para quantificar os resultados e revelou 61% de diminuição das queimaduras celulares no lado aconitase-induzido, o que confirmou o papel protetor geral da aconitase contra os raios UV.

► Inibidores de metaloproteínase

■ Ativos antimetaloproteínase

As metaloproteínases são as enzimas da pele responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular, estrutura que confere a configuração tridimensional da pele. Na pele saudável, o balanço homeostático das fibras colágenas depende do equilíbrio entre três fatores: síntese das fibras colágenas, ação das metaloproteínases (necessária para a degradação das fibras antigas) e de inibidores teciduais das metaloproteínases (controlam a atividade degradadora).

Entretanto, o processo de envelhecimento associado a agressões ambientais, como, por exemplo, exposição crônica aos raios ultravioleta, altera esse balanço fisiológico, aumentando a atividade enzimática das metaloproteínases e diminuindo a expressão de seus inibidores teciduais, bem como a síntese de colágeno. Esses eventos contribuem para a formação de rugas, perda de elasticidade e tônus cutâneos, bem como a formação de telangectasias. Os inibidores da metaloproteínase representam uma nova classe de princípio ativo que pode ser utilizada

em formulações para reduzir a atividade enzimática excessiva que degrada as fibras de colágeno, colapsa a trama da matriz da pele e produz sinais visíveis de envelhecimento.

► **Conclusão**

As enzimas representam uma opção dentre as inúmeras classes de ativos cosmecêuticos que visam melhorar a aparência da pele e combater os sinais de envelhecimento. Muitas se

tornaram alvo de grande interesse para a indústria, por serem peças fundamentais em reações que fazem parte do sistema de proteção cutânea às agressões ambientais e também parte do sistema intrínseco do envelhecimento. A própria palavra *enzima* já tem um grande apelo comercial. Há poucos estudos clínicos randomizados e controlados disponíveis, capazes de determinar a eficácia, a segurança e a estabilidade desses ativos na área cosmética, entretanto, com os esforços de alguns cientistas que têm se dedicado à área dos cosmecêuticos, espera-se que, em breve, essa tríade possa ser conquistada para um leque de enzimas.

Resumo das principais características das enzimas cosmecêuticas abordadas no capítulo				
Grupo/Categoria	Função	Enzimas	Origem	Ação
Oxidoredutases	Catalisam reações de oxidação-redução	Superóxido dismutase (SOD)	Bacteriana, mitocondrial e marinha	Remove o radical superóxido, inibindo a peroxidação lipídica
		Peroxidase	Plantas e animais	Elimina o peróxido de hidrogênio, peroxidação
		Catalase	Plantas e animais	Elimina o peróxido de hidrogênio
Enzimas proteolíticas ou proteases	Capazes de decompor as proteínas celulares	Tripsina	Produzida pelo pâncreas	Decompõe a queratina, sendo eficaz na lesão acneica
		Bromelina	Extrato bruto do abacaxi (<i>Ananas comosus</i>)	Desbridamento de queimaduras de terceiro grau e escaras
		Papaína	Extraída do mamão papaya (<i>Carica papaya</i>)	Eficácia em creme depilatório e solução de limpeza para feridas
Enzimas de reparo do DNA	Reparo enzimático do DNA, fotoproteção	T4 endonuclease 5 (T4NS)	Isolada originalmente da <i>Escherichia coli</i> infectada pelo bacteriófago T4	Reconhece e realiza a clivagem dos dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD), reparando o DNA
		Fotoliase	<i>E. coli</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Anacystis nidulans</i> <i>Streptomyces griseus</i> <i>Scendesmus acutus</i> <i>Arabidopsis thaliana</i> <i>Cucumis sativus</i> <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> <i>Oryza sativa</i>	Repara lesões de DNA do tipo CPD ou 6-4PP, refazendo as bases pirimídicas individuais
		8 oxoguanina glicosilase-1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Reparam o DNA, removendo as bases guanina danificadas pelo processo oxidativo (8-OH-G) do genoma
		Telomerase	Todos os seres vivos com células eucarióticas	Capaz de replicar os telômeros de células germinativas e de células-tronco embrionárias
Metaloproteinases	Protegem o DNA mitocondrial	Aconitase ou aconitato hidratase	Enzima mitocondrial intracelular	Catalisa a estereoisomerização do citrato para o isocitrato via <i>cis</i> -aconitato no ciclo de Krebs
Inibidores da metaloproteinase	Efeito antienvelhecimento	Ativos antimetaloproteinase	Polifenóis do chá verde Soja <i>Polypodium leucotomos</i> <i>Chlorella</i> <i>Astragaloside</i>	Reduzem a atividade enzimática excessiva que degrada as fibras de colágeno, colapsa a trama da matriz da pele e produz sinais visíveis de envelhecimento

► Bibliografia

- Ajlia SA, Majid FA, Suvik A *et al.* Efficacy of papain-based wound cleanser in promoting wound regeneration. *Pak J Biol Sci.* 2010; 13:596-603.
- Baumann L. Understanding and treating various skin types: the Baumann Skin Type Indicator. *Dermatol Clin.* 2008; 26:359-73.
- Baumann LS. Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007; 20:330-42.
- Botto JM, Antipolis S, Dal Farra C *et al.* Aconitase plays a key role in reducing skin oxidative stress and damage. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:AB21. Abstract P809.
- Bouftira I, Abdelly C, Sfar S. Characterization of cosmetic cream with *Mesembryanthemum crystallinum* plant extract: influence of formulation composition on physical stability and antioxidant activity. *Int J Cosmet Sci.* 2008; 30:443-52.
- Brooks G, Scholz DB, Parish D *et al.* Aging and the future of enzymes in cosmetics. *C&T* 1997; 112:79-89.
- Cano MIN. A vida nas 'pontas'. *Ciência Hoje.* 2006; 39:17-23.
- Declercq L, Sente I, Hellemans L *et al.* Use of the synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-134 to compensate for seasonal antioxidant deficiency by reducing pre-existing lipid peroxides at the human skin surface. *Int J Cosmet Sci.* 2004; 26:255-63.
- Di Mambro VM, Fonseca MJ. Assessment of physical and antioxidant activity stability, *in vitro* release and *in vivo* efficacy of formulations added with superoxide dismutase alone or in association with alpha-tocopherol. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007; 66:451-9.
- Draelos Z, Yarosh D, Lang G *et al.* Improved photoaging with topical DNA repair enzymes. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:AB2. Abstract P107.
- Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol.* 2001; 29:157-64.
- Fein H, Maytin IV, Mutasim DF *et al.* Topical protease therapy as a novel method of epidermal ablation: preliminary report. *Dermatol Surg.* 2005; 31:139-47.
- Kosmadaki MG, Gilchrest BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron.* 2004; 35:155-9.
- Lods LM, Dres C, Johnson C, Scholz DB, Brooks GJ. The future of enzymes in cosmetics. *Int J Cosmet Sci.* 2000; 22:85-94.
- Niwa Y, Kasama T, Kawai S *et al.* The effect of aging on cutaneous lipid peroxide levels and superoxide dismutase activity in guinea pigs and patients with burns. *Life Sci.* 1988; 42:351-6.
- Niwa Y. Lipid peroxides and superoxide dismutase (SOD) induction in skin inflammatory diseases, and treatment with SOD preparations. *Dermatologica.* 1989; 179 Suppl 1:101-6.
- Pradzynski AH. An alternative to chemical peeling. *Skin Inc® Magazine* 1999; 50-54.
- Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2004; 3:26-34.
- Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B.* 1997; 4:1-10.
- Svobodová A, Vostálová J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int J Radiat Biol.* 2010; 86:999-1030.
- Taussig SJ, Batkin S. Bromelain. The enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol.* 1988;22:191-203.
- Thibodeau A. Metalloproteinase inhibitors: matrix metalloproteinase inhibitors can reduce the visible sign of aging. *C&T.* 2000; 115:75.
- Traversa E, Machado-Santelli GM, Velasco MV. Histological evaluation of hair follicle due to papain's depilatory effect. *Int J Pharm.* 2007; 335:163-6. E
- Yarosh DB. Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers changes the biological response to UV-B radiation. *Mutat Res.* 2002; 509:221-6.

49

Células-tronco

Thaís Harumi Sakuma

Howard I. Maibach

- Introdução, 492
- Células-tronco e envelhecimento, 492
- Células-tronco cutâneas adultas, 492
- Tratamentos cutâneos com base em células-tronco, 493
- Conclusão, 493
- Bibliografia, 493

► Introdução

As células-tronco apresentam três propriedades fundamentais: não são especializadas, podem se renovar com o tempo e se transformar em células com funções específicas. Em termos gerais, são classificadas em dois tipos: células-tronco embrionárias e adultas. As embrionárias, derivadas da massa de células internas do blastocisto que se forma antes da implantação na parede uterina, são pluripotentes, o que significa que podem originar células das três camadas germinativas diferentes. Por outro lado, as células-tronco adultas, em geral, são multipotentes e têm a habilidade de se transformar em tipos celulares diferentes no tecido em que são encontradas.

► Células-tronco e envelhecimento

Disfunções, perda ou transformação maligna de células-tronco durante o envelhecimento ou em distúrbios da pele podem resultar nos sinais clínicos do envelhecimento cutâneo, disfunções cutâneas graves ou câncer de pele. A exposição crônica à radiação ultravioleta (UV), a inflamação e o estresse oxidativo, além do encurtamento dos telômeros, podem induzir danos intensos no DNA, bem como instabilidade genômica nas células-tronco residentes na pele e suas progênes, levando a diminuição do potencial regenerativo em nível tissular. O processo resulta em diminuição progressiva do tempo de renovação da epiderme e perda da elasticidade cutânea. Além disso, a pele envelhecida também é mais suscetível a lesão e infecção, redução da cicatrização de feridas, rugas, alterações pigmentares, canície e perda de cabelo, enfraquecimento de vasos sanguíneos e aumento do risco para alguns tipos de câncer (Figura 49.1).

► Células-tronco cutâneas adultas

■ Células-tronco epidérmicas

Ao longo da vida adulta, a epiderme e o folículo piloso experimentam um ciclo permanente de crescimento, regressão e repouso. As células-tronco na epiderme não apenas asseguram a manutenção da homeostase epidérmica e regeneração do pelo, como também contribuem para o reparo da epiderme após lesão.

As células-tronco epidérmicas já foram identificadas em diferentes localizações: células-tronco interfoliculares (IF) da camada basal, células-tronco do folículo piloso (FP) do bulbo e células-tronco das glândulas sebáceas (GS) localizadas acima do bulbo e abaixo do orifício da haste do pelo.

Acredita-se que sua capacidade de regeneração indefinidamente seja mantida à custa de divisões assimétricas que originam uma célula-tronco, a qual permanece no nicho, e a uma célula-tronco progenitora não diferenciada, denominada célula de amplificação de trânsito (AT) que deixa o nicho e sofre diversos ciclos limitados de proliferação antes de sofrer a diferenciação terminal.

Charruyer *et al.* (2009) mostraram que a funcionalidade da população de células AT altera-se à medida que a pele envelhece. Sua frequência aumenta e a duração do ciclo celular é maior. Ademais, esses autores demonstraram que o declínio da capacidade proliferativa (produção celular) com o envelhecimento ocorre tanto nas células AT quanto nas células-tronco epidérmicas.

■ Células-tronco mesenquimais

A derme pode representar um reservatório maior de células-tronco adultas que a epiderme e o folículo piloso juntos. Além

Eventos celulares potenciais associados ao envelhecimento cronológico de células-tronco/progenitoras cutâneas e fibroblastos dérmicos

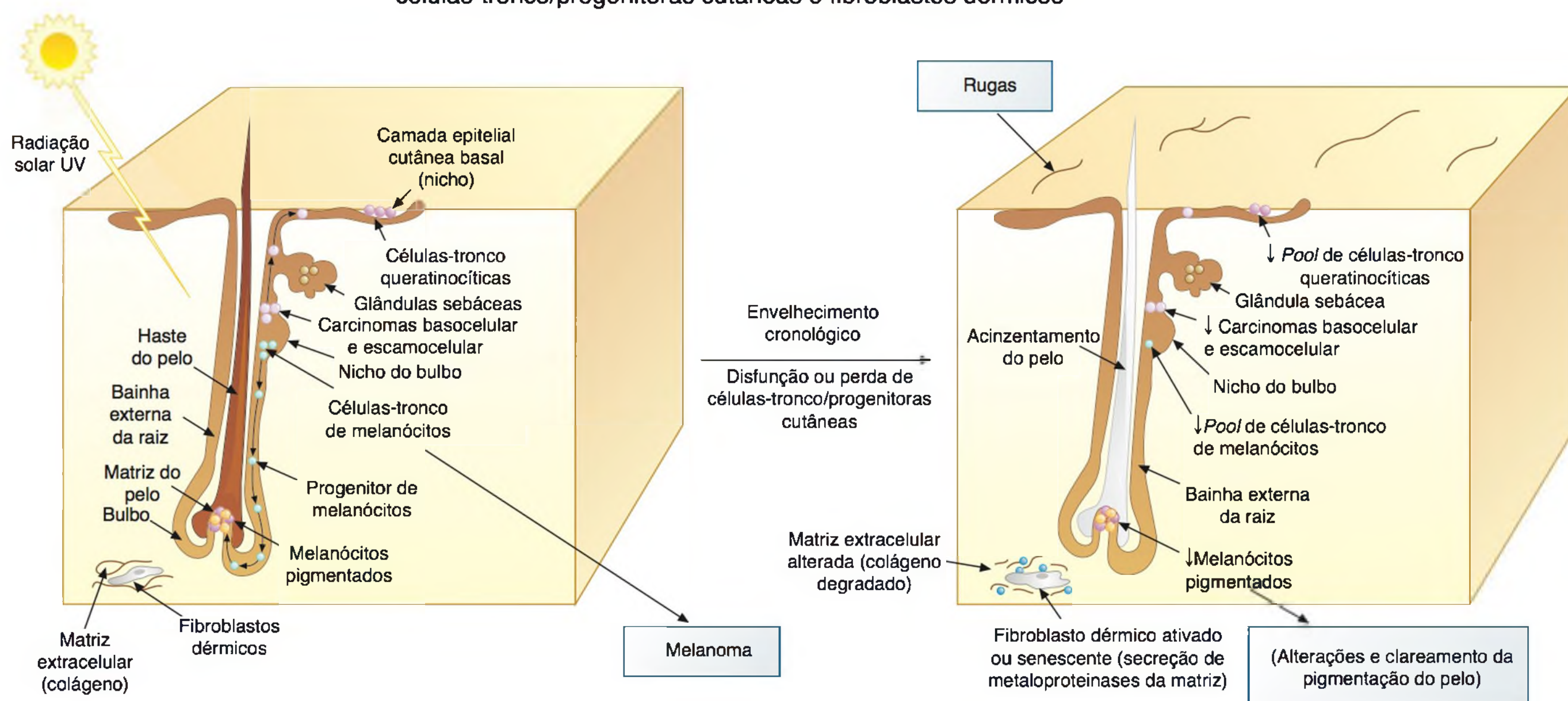


Figura 49.1 Representação esquemática da localização anatômica de nichos de células-tronco adultas/progenitoras cutâneas e de alterações celulares potenciais associadas ao envelhecimento e cânceres cutâneos (Mimeault e Batra, 2010).

disso, o tecido subcutâneo é uma fonte de células-tronco do estroma com a capacidade de diferenciação multipotencial. As células-tronco mesenquimais adultas (CTM) diferenciam-se ao longo de uma grande variedade de tipos celulares, o que inclui linhagens não mesenquimais como células epidérmicas ou tipos celulares neurogênicos. Estudos recentes mostraram que as células das papilas dérmicas e das bainhas dérmicas do folículo piloso adulto poderiam ser direcionadas para a diferenciação em osso e gordura.

As células-tronco derivadas de tecido adiposo (CTA) são mesenquimais pluripotentes com características semelhantes às das células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea. Elas têm sido o alvo de experimentos em virtude das vantagens relativas quanto à acessibilidade e à abundância, em comparação com outros tipos de células-tronco adultas.

Kim *et al.* (2011) demonstraram que a injeção subcutânea de CTA aumenta de modo significativo a síntese de colágeno, a espessura da derme, a densidade de colágeno, a angiogênese e o número de fibroblastos em camundongos sem pelos e moderadamente velhos. Contudo, ainda não se conhece o mecanismo para esse efeito antienvhecimento. Foram sugeridas duas possibilidades: um efeito parácrino, em que as CTA secretariam citocinas variáveis que modulariam o remodelamento da matriz extracelular e a angiogênese; uma segunda possibilidade seria a diferenciação variável, o que significa que CTA injetadas se diferenciariam em outro tipo de células, como fibroblastos e células endoteliais. Park *et al.* (2008) demonstraram que as CTA produzem muitos fatores de crescimento [fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos-básico (bFGF), fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1), TGF- β 2, fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento de queratinócitos (KGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)-AA, fator de crescimento da placenta, colágeno do tipo I e fibronectina, e aumento da produção de colágeno em suínos de experimentação. A injeção dessas células também melhorou a textura da pele e a espessura da derme (medidas por ultrassonografia de alta frequência) de um voluntário humano.

As CTA apresentam atividade antioxidante e protegem fibroblastos dérmicos humanos contra lesão oxidativa, bem como reduzem rugas induzidas por radiação ultravioleta-B (UVB) em ratos sem pelos.

► Tratamentos cutâneos com base em células-tronco

As terapias tópicas com base na “tecnologia de células-tronco” surgiram como estratégias promissoras para prevenir ou retardar o declínio funcional ou a perda de células-tronco cutâneas adultas e suas progênes que ocorre durante o envelhecimento cronológico ou o fotoenvelhecimento. Entretanto, as pesquisas nesse campo estão apenas no início. Os cientistas precisam se certificar do modo como aportar células-tronco vivas em produtos, como aumentar a absorção percutânea e, mais importante ainda, como fazê-lo para promover a eficácia prometida. Ao contrário do que muitos consumidores possam imaginar, os produtos atualmente disponíveis não contêm células-tronco humanas vivas.

■ Extratos de células-tronco vegetais

Em diferentes pesquisas, foi avaliada a capacidade de dois extratos derivados de células-tronco frugais em manter o potencial de células-tronco epidérmicas *in vitro*.

A maçã *Uttwiler spätlauber* é uma variedade conhecida por sua longevidade, já que pode ser estocada por longos períodos sem murchar. Por conseguinte, foi elaborada a hipótese de que teria células-tronco duradouras. Sabe-se que a variedade de uvas *Gamay* tem alto teor antioxidante, e, por conseguinte, foi examinada quanto a seu potencial de capacidade de proteger contra UV. O tratamento das células-tronco epidérmicas com a cultura de células-tronco da maçã estimulou a eficiência de formação de colônias (EFC). Além disso, o tratamento com o extrato de células-tronco da maçã estendeu o período de tempo durante o qual as células epidérmicas conseguiam formar uma estrutura epidérmica tridimensional *in vitro*. O tratamento de células-tronco epidérmicas com o extrato de células-tronco de uva aumentou a EFC em 86%. Descobriu-se, também, que esse extrato garantia proteção contra exposição a UV.

Mais recentemente, Tito *et al.* (2011) demonstraram que o extrato de células-tronco de um tomate (*Lycopersicon esculentum*) neutralizava o efeito de metais pesados sobre a degradação de colágeno em culturas de células cutâneas.

► Conclusão

Nos últimos anos, a pesquisa com células-tronco avançou consideravelmente, e novos achados revolucionaram o campo da medicina regenerativa. As pesquisas voltadas para a cicatrização de feridas levou à inovação em outro campo: o dos cuidados com a pele. As células-tronco e sua função no rejuvenescimento da pele estão sob investigação. Não obstante, é importante estabelecer de modo mais preciso os mecanismos moleculares associados aos efeitos antienvhecimento desses novos agentes cosméticos, estimar suas ações sobre a capacidade regenerativa e a sobrevivência de células-tronco cutâneas e a manutenção da homeostase cutânea *versus* sua toxicidade e potencial tumorigênico a longo prazo. Também parece necessária a otimização do modo de administração e das doses terapêuticas desses agentes antienvhecimento antes de seu emprego, em condições seguras, em seres humanos.

► Bibliografia

- Abbas O, Mahalingam M. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses. *Br J Dermatol*. 2009; 161:228-36.
- Charruyer A, Barland CO, Yue L *et al.* Transit-amplifying cell frequency and cell cycle kinetics are altered in aged epidermis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:2574-83.
- Kim JH, Jung M, Kim HS *et al.* Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol*. 2011; 20:383-7.
- Kim WS, Park BS, Kim HK *et al.* Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci*. 2008; 49(2):133-42.
- Kim WS, Park BS, Park SH *et al.* Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci*. 2009; 53(2):96-102.

- Lorenz K, Sicker M, Schmelzer E *et al.* Multilineage differentiation potential of human dermal skin-derived fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2008; 17:925-32.
- Mimeault M, Batra SK. Recent advances on skin-resident stem/progenitor cell functions in skin regeneration, aging and cancers and novel antiaging and cancer therapies. *J Cell Mol Med.* 2010; 14:116-34.
- Park BS, Jang KA, Sung JH *et al.* Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg.* 2008; 34(10):1323-6.
- Pincelli C, Marconi A. Keratinocyte stem cells: friends and foes. *J Cell Physiol.* 2010; 225:310-5.
- Schimid D, Zulli F. Stimulating epidermal regeneration with plant-derived stem cells. *Cosmetics and Toiletries.* 2010; 125:61-70.
- Sellheyer K, Krahl D. Skin mesenchymal stem cells: prospects for clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63:859-65.
- Tito A, Carola A, Bimonte M *et al.* A tomato stem cell extract, containing antioxidant compounds and metal chelating factors, protects skin cells from heavy metal-induced damages. *Int J Cosmet Sci.* 2011 May 24.
- Toma JG, McKenzie IA, Bagli D, Miller FD. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin. *Stem Cells.* 2005; 23:727-37.



Parte 5

Cosmecêuticos para Condições Especiais

50

Acne

Adilson Costa

Martha Helena Campo

Patricia Troielli

- Introdução, 498
- Classes cosmecêuticas para a abordagem da AV, 498
- Conclusão, 507
- Bibliografia, 507

► **Introdução**

Dermatose crônica, comum em adolescentes, a acne vulgar (AV) é uma doença do folículo pilossebáceo, que tem, como características etiopatogênicas, hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, aumento da colonização infundibular glandular por *Propionibacterium acnes* e inflamação dérmica periglandular. Atualmente, observa-se, cada vez mais, a influência hormonal na fisiopatogenia desses fatores.

Ela apresenta padrão de recidiva e curso prolongado, manifestando-se com erupção aguda ou de início insidioso. Por atingir, principalmente, indivíduos em uma idade de muita instabilidade emocional, a adolescência, costuma causar impacto psicológico e social, de modo semelhante às doenças crônicas.

Quanto à manifestação clínica, aceita-se a classificação clínica da acne vulgar apresentada na Tabela 50.1 e na Figura 50.1.

A AV ocorre em todas as etnias ainda que menos intensa em orientais e negros, manifestando-se mais intensamente no sexo masculino. Sua prevalência varia entre 35 e 90% nos adolescentes, com incidência de 79 a 95% entre os ocidentais, embora alcance 100% da população jovem em algumas civilizações de ambos os sexos. Em geral, observa-se que a acne acomete 95% dos meninos e 83% das meninas em alguns dos graus clínicos e/ou intensidade lesional, com 16 anos de idade.

O aparecimento é precoce (11 anos para meninas e 12 para meninos), incidindo mais nos homens, graças à influência androgênica. Vale lembrar que a frequência na população aumenta com a idade e o histórico familiar. Sua resolução costuma ser espontânea, no fim da adolescência ou da segunda década de vida, embora haja muitas evidências de que a acne persista na idade adulta em cerca de 50% dos indivíduos.

Tabela 50.1 Classificação clínica dos diferentes tipos de acne vulgar.		
Acne não inflamatória	Acne comedoniana ou acne grau I	Predomínio de comedões abertos (“cravos” pretos) e fechados (“cravos” brancos)
Acne inflamatória	Acne papulopustulosa ou acne grau II	Predomínio de pápulas e pústulas
	Acne noduloabscedante ou acne grau III	Predomínio de nódulos furunculoides
	Acne conglobata ou acne grau IV	Predomínio de nódulos purulentos, grandes, formando abscessos e fístulas drenantes
	Acne fulminante ou acne grau V	Em um quadro de acne noduloabscedante ou conglobata, surgem, subitamente, febre, leucitose, poliartralgia, com intensa inflamação, necrose e hemorragias de algumas lesões

A ascendência genética é muito importante na acne, acreditando-se que ela seja maior quanto maior for o grau da dermatose. Para a acne grau I, essa participação é de 88%; para a de grau II, 86%; para a de grau III, 100%. Em indivíduos sem acne, a preponderância familiar é de 40%. A influência genética incide sobre o controle hormonal, a hiperqueratinização folicular e a secreção sebácea, mas não sobre a infecção bacteriana.

► **Classes cosmecêuticas para a abordagem da AV**

As diretrizes modernas de abordagem da acne vulgar levam em consideração o uso de substâncias medicamentosas eficazes, tanto do ponto de vista tópico quanto sistêmico. No entanto, na abordagem de manifestações clínicas mais leves,

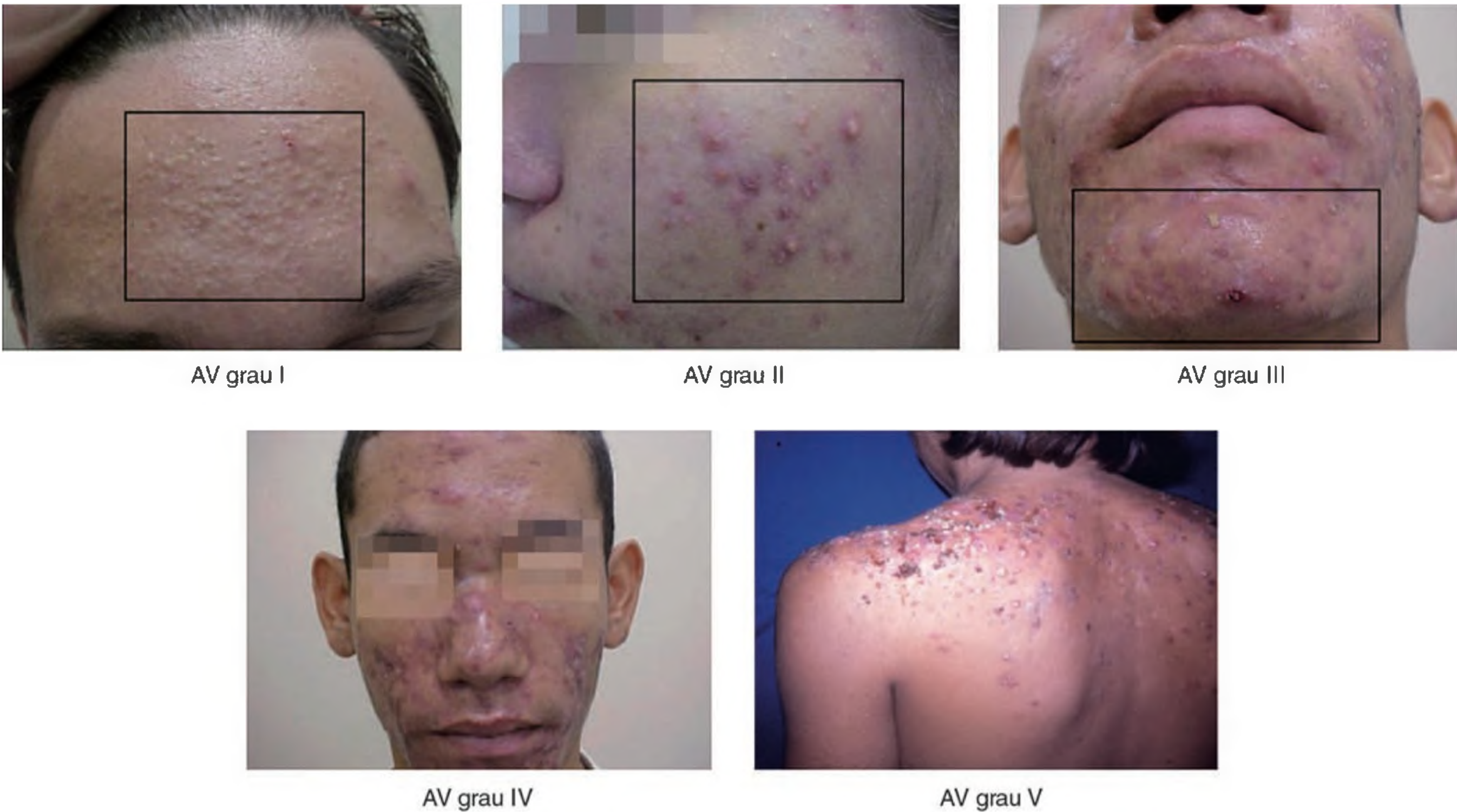


Figura 50.1 Representação clínica dos diferentes tipos de acne vulgar. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

observa-se que vários princípios cosmeceúticos merecem destaque, não só no tocante à eficácia clínica, mas, também, no aumento da adesão do paciente à terapêutica medicamentosa proposta.

Recentemente, foi realizada uma pesquisa com mais de 3.300 pacientes portadores de AV no mundo, nos quais se aplicava um questionário cujas perguntas avaliavam o perfil de adesão destes a diferentes tipos de tratamentos. Verificou-se que a coprescrição de cosméticos (como limpadores e hidratantes faciais) aos tratamentos medicamentosos habituais aumentava a adesão terapêutica (*odds-ratio* = 0,67).

Desse modo, com base na literatura científica, classificamos os cosmeceúticos úteis na abordagem da AV conforme seus diferentes apelos farmacodinâmicos ou, se nos é permitido o neologismo, “cosmetodinâmico” (Tabela 50.2).

■ Ácidos graxos essenciais

Ácido láurico

Trata-se de um ácido graxo de cadeia média (12 carbonos), encontrado em produtos naturais (leite e coco) e de baixa concentração no sebo humano, com atividade antimicrobiana superior. Em estudos comparativos com peróxido de benzoíla, comprovou-se que tal ácido graxo tem MIC (*minimum inhibitory concentration*) 15 vezes menor que este peróxido sobre bactérias específicas (*P. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*), sendo que *P. acnes* é a que apresenta sensibilidade maior à ação da substância. Nestas pesquisas, em culturas de sebócitos, não se observou efeito citotóxico da substância sobre estas células. Tanto em injeções intradérmicas quanto em aplicações cutâneas em orelha de camundongos impregnadas com *P. acnes*, houve redução da bactéria, do edema infeccioso e do granuloma bacteriano criados, sem predisposição à apoptose de células da pele.

Ácidos linoleico e linolênico

O ácido linoleico é um ácido graxo essencial necessário para a síntese de ácidos graxos de cadeia longa ômega-6, cuja deficiência em animais acarreta descamação. Tal fato se deve aos ácidos graxos essenciais terem importante papel na manutenção da barreira epidérmica, já que participam da formação dos fosfolipídios de membrana e coordenam os metabolismos eicosanoides e dos sinais celulares. Estudos revelam que pacientes com AV têm baixa concentração de ácido linoleico no sebo, o que acarreta a hiperqueratose folicular característica da acne. Isto porque seus baixos níveis ocasionam deficiência de ácido graxo essencial nas células epiteliais foliculares, as quais passam a produzir menos ceramida tipo 1 (já que os pacientes com AV têm apenas 1/7 de ácido linoleico nas ceramidas tipo 1). Assim, há hiperqueratose e, conseqüentemente, uma alteração da barreira de impermeabilidade à água. Segundo esses trabalhos, isso facilitaria o potencial de penetração de microrganismos e ácidos graxos proinflamatórios do sebo na derme, causando infecção e inflamação. Em um dos relatos mais preliminares do uso do ácido linoleico tópico na abordagem da AV, detectou-se que, após a administração diária de gel de ácido linoleico 2,5% por 4 semanas, seguida de 1 semana sem tratamento e, posteriormente, mais 4 semanas de uso de gel-placebo, houve um decréscimo de 28,8% no tamanho folicular e, depois, um acréscimo de 4,9%, respectivamente. Na ocasião, sugeriu-se que o ácido linoleico poderia ser prescrito para comedões pequenos e incipientes. Em outro trabalho, após

Tabela 50.2

Classes e representantes cosmeceúticos usados na abordagem da AV.

Categoria	Substância
Ácidos graxos essenciais	Ácido láurico
	Ácidos linoleico/linolênico
Aminoácidos/peptídios	Ácido picolínico
	Bacteriocina (CBT-SL5)
	Lipo-hexapeptídio (HB1345)
Antibacterianos	2-terc-butil-hidroquinona
	Dicloridrato de octenidina/2-fenoxietanol
	Sulfacetamida (sódica ou não)
	Taurina bromamina
	Triclosana
Antioxidantes e extratos botânicos	Açafrão-da-índia (ácido turmérico)
	<i>Alpinia galanga</i>
	Ascorbila fosfato de sódio
	Bakuchiol (UP 256)
	Chá preto (<i>Camellia sinensis</i>)
	Chá verde (<i>Camellia sinensis</i>)
	Compound Oldenlandis mixture
	<i>Echinacea purpurea</i>
	Ervas tailandesas
	Extrato de pinha
	<i>Garcinia mangostana</i>
	<i>Humulus lupulus</i>
	<i>Lappa arctium</i>
	Óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alterenifolia</i>)
	Óleo de <i>Coleus forskohlii</i>
	Limoinoides da árvore neem
	Óleo de <i>Vitex agnus castus</i>
	Óleo essencial de <i>Citrus natsudaiddai</i> (<i>Cheonyahagyul</i>)
	Óleo essencial de <i>Citrus obovoides</i> (<i>Geumgamja</i>)
	Picnogenol
	Plantas medicinais “jeju”
	Resveratrol
	<i>Selaginella involvens</i>
	<i>Hamamelis</i>
Agentes barreira cutânea-símile	Ácido láctico/lactato
	Fitoesfingosina
Queratolíticos	Alfa-hidroxiácidos
	Ácido lactobiônico
	Beta-hidroxiácidos
	Gluconolactona
	Retinoides cosmeceúticos
Inibidores dos toll-like receptors	CBT-SL5
	Nicotinamida
	Tosilcloramida de sódio
	Zinco
Veículos ativos	Fulerenos
	NB-003
	Soforolipídios

uma aplicação cosmética de uma combinação de ácido glicólico e fosfatidilcolina enriquecida com ácido linoleico, obtiveram-se benefícios clínicos qualitativos (redução da lesões cutâneas pleomórficas da doença) e quantitativos (diminuição dos lipídios superficiais da pele) já em 4 semanas de tratamento. No entanto, contradizendo os achados clínicos já mencionados, estudos laboratoriais mais recentes conferiram ao ácido linoleico a capacidade de participar positivamente no metabolismo dos eicosanóides, produzindo PGE_2 e leucotrieno B_4 , razão pela qual este ácido graxo se mantém com concentração reduzida no sebo. Ou seja, ele seria consumido, para estimular a inflamação na AV. Sugere-se, atualmente, que, na verdade, em vez disso, o uso de seu metabólito, o ácido gamalinolênico, poderia ser benéfico aos pacientes, pois este, sim, é capaz de inibir a ação da 5- α -redutase tipo 1.

■ Peptídeos antimicrobianos

Os peptídeos antimicrobianos são a primeira linha de defesa da imunidade inata contra a infecção bacteriana na pele. Agem em resposta a *P. acnes* e na inflamação. O LL37, peptídeo antimicrobiano derivado das catelicidinas, é encontrado em sebócitos e queratinócitos. Anti-inflamatório, tem atividade bactericida para *P. acnes*.

Em lesões de acne, observou-se diminuição de sua atividade por inibição de outros componentes dos folículos pilos-sebáceos. Assim, as moléculas análogas destes peptídeos, naturais ou desenhadas biotecnologicamente, são promissoras para tratamento seguro e sem risco de criar resistência.

Ácido picolínico

Trata-se de um metabólito intermediário nas vias do ácido aminotriptofano. Está envolvido no transporte celular do zinco e age nas uniões das proteínas *zinc-finger* que ligam outras proteínas às moléculas. É antiviral e antibacteriano, *in vivo* e *in vitro*.

Heffernan *et al.* (2007) avaliaram a eficácia e a segurança do ácido picolínico a 10% em gel, em um estudo piloto, em 20 pacientes, com acne leve a moderada. Houve resultados efetivos e seguros após 12 semanas de tratamento.

Bacteriocina (CBT-SL5)

Estudos *in vitro* de Lee *et al.* (2008) concluíram que o peptídeo antimicrobiano CBT-SL5, uma bacteriocina do *Enterococcus faecalis*, inibe a interleucina-8 induzida por *P. acnes* em cultivos de queratinócitos humanos.

Lipo-hexapeptídeo (HB1345)

Consiste em uma pequena molécula, similar ao peptídeo antimicrobiano, o qual tem mostrado eficácia em modelos de infecção cutânea como bactericida.

■ Antibacterianos sintéticos

2-terc-butil-hidroquinona (TBHQ)

Trata-se de um composto fenólico-lipofílico com propriedades antioxidantes. É utilizado em comidas e cosméticos. A associação a sais de bismuto e cobre foi avaliada como agente antiacne. Já os estudos revelaram uma sinergia de ação antimicrobiana e baixo risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Dicloridrato de octenidina

Avaliou-se este antisséptico junto ao 2-fenoxietanol no tratamento da acne. O objetivo foi o de conseguir um composto antimicrobiano eficaz, de baixo custo, livre de risco de resistência bacteriana. O estudo em acne leve a moderada em 24 pacientes, com aplicações 2 vezes/dia, mostrou um único resultado eficaz nas lesões inflamatórias.

Sulfacetamida e sulfacetamida sódica

O efeito antibacteriano é potencializado em razão de sua atividade como antagonista competitivo do ácido paraminobenzoico, vital para o crescimento bacteriano. É usado em limpadores e em formulações, tais como cremes, géis e loções, e tem demonstrado sua utilidade em outras dermatoses, como a rosácea e a dermatite seborreica.

A sulfacetamida sódica a 10%, associada a enxofre 5% em veículo emoliente em espuma, tem efeito anti-inflamatório. Foi aprovada pela FDA para uso em acne, mas não existem evidências científicas publicadas.

Taurina bromamina

A taurina bromamina resulta da reação fisiológica do ácido hipobromoso com a taurina. Tem atividade antioxidante e anti-inflamatória, reduzindo o número de peróxidos de hidrogênio de neutrófilos ativados, e é antibacteriana frente a *P. acnes*.

Marcinkiewicz *et al.* (2008) avaliaram a eficácia do creme com taurina bromamina comparando-a com o gel de clindamicina. Os resultados foram similares, após de 6 semanas de tratamento.

Triclosana

O triclosana tem eficácia controversa em preparações antiacne e sua atividade antibacteriana contra *P. acnes*. Novos veículos de nanopartículas favoreceriam a penetração através do folículo pilosebáceo, possibilitando a liberação do triclosana desde esse sítio com um maior efeito antimicrobiano. A partir de futuros estudos em laboratório e *in vivo* será possível avaliar sua utilidade.

■ Antioxidantes e extratos botânicos

A maioria dos extratos botânicos tem efeitos antioxidantes. Esses são úteis no tratamento da acne, prevenindo a oxidação do sebo e a comedogênese e diminuindo a inflamação.

Por cromatografia dos lipídios da superfície da pele, notou-se que os pacientes com acne têm uma maior concentração de lipídios polares que as pessoas sem acne. Estes lipídios polares devem-se à oxidação do esqualeno. O esqualeno é o lipídio mais abundante na pele e é o mais efetivo capturador de oxigênio. É um lipídio de origem sebácea altamente suscetível à oxidação, devido aos duplos enlaces em seis carbonos, os quais se ligam ao oxigênio atmosférico. O esqualeno pode se ligar ao oxigênio até 25% do seu peso molecular. As porfirinas produzidas por *P. acnes* potencializam o processo oxidativo do esqualeno.

A inflamação na acne ocorre também a partir de um fenômeno de oxidação: os neutrófilos chegam ao local de atuação e liberam enzimas lisossomais e oxigênio reativo. São liberados radicais livres, ocasionando estresse oxidativo que desdobra em uma lesão tissular. Além disso, há um efeito sistêmico com mudanças bioquímicas, mensuráveis em plasma.

Khurana *et al.* (2011) realizaram um estudo com 100 pacientes com acne leve a moderada, a fim de determinar a magnitude do estresse oxidativo e observar se este era proporcional à gravidade da doença e havia recidiva com a melhora clínica. Mediram em plasma o malondialdeído (MDA) (que é uma medida de oxidação dos lipídios que mostra o dano oxidativo da membrana); a FRAP (*ferric reducing ability of plasma*) (que representa a capacidade antioxidante total do corpo, medindo as moléculas antioxidantes circulantes na pele); e o thiol total (mede as moléculas de thiol que capturam radicais livres).

Estes valores foram medidos antes e depois de 4 semanas de tratamento antiacne (tretinoína creme a 0,025% à noite e clindamicina 1% pela manhã), aplicado topicamente. No período pré-tratamento, houve aumento do MDA, denotando dano oxidativo das membranas, enquanto o FRAP e o thiol total encontravam-se menores, apresentando uma baixa capacidade antioxidante. Após 4 semanas de tratamento, o MDA havia diminuído, enquanto o FRAP e thiol total haviam aumentado, mas esses últimos não haviam atingido as taxas dos controles normais.

Os pesquisadores concluíram que 4 semanas de tratamento diminuem o nível de peroxidação dos lipídios em níveis normais, mas não eram suficientes para restaurar completamente a capacidade antioxidante. O estresse oxidativo residual pode ser responsável pela propagação subclínica do dano tissular. Portanto, seria aconselhável adicionar compostos antioxidantes como complemento do tratamento antiacne.

Óleo de *Coleus forskohlii*

O óleo de *Coleus forskohlii* (boldo-brasileiro) mostrou atividade antimicrobiana anti-*P. acnes* (ATCC 11827).

Óleo essencial de *Citrus obovoides* (Geumgamja) e *Citrus natsudaoidai* (Cheonyahagyul)

Kim *et al.* (2008) analisaram a composição química do óleo obtido, mistura de duas espécies de frutos cítricos comumente encontrados na dieta da população coreana. O objetivo foi testar a atividade biológica de seus compostos *in vitro* contra *P. acnes* e a *Staphylococcus epidermidis*. O limoneno e o terpineno foram os principais princípios ativos do óleo que *in vitro* diminui a síntese de citocinas inflamatórias IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α por meio da possível inibição de NF- κ B provocada por *P. acnes*. Este potencial efeito antiacne e anti-inflamatório também foi encontrado em outros extratos de plantas da região, tais como *A. anomala*, *M. pentaphylla*, *M. orientalis* e *O. japonica*.

Limonoides da árvore neem

O óleo da semente desta árvore tropical, conhecida como amargosa, é bacteriostático em concentrações de 0,3% *in vitro* contra o *Staphylococcus aureus*, de 0,4% contra *Salmonella typhi*, *E. coli* e contra *Proteus* em concentrações de 3%. Utiliza-se como aditivo em produtos para acne e se encontra em estudo para provar sua eficácia contra *P. acnes*.

Óleo de melaleuca (*Melaleuca alterneifolia*)

Trata-se do óleo extraído da planta *Melaleuca alternifolia*, conhecida como *narrow-leaved paperbark*, originária de Austrália.

Seus componentes são uma mistura de alcoóis mono e sesquiterpênicos com propriedades antissépticas, antifúngicas e antibióticas.

Basset *et al.* (1990), em um estudo comparativo e randomizado, compararam o óleo de melaleuca a 5% tópico com o peróxido de benzoíla em 124 pacientes. Após 3 meses, as lesões de acne melhoraram e não houve diferenças significativas entre os dois tratamentos. Já o gel de óleo de melaleuca a 5% demonstrou sua eficácia em um estudo de Enshaieh *et al.* (2007), randomizado, controlado, duplo-cego, com 60 pacientes tratados durante 45 dias.

Óleo de *Vitex agnus castus*

Extraí-se este óleo do *Vitex agnus castus*. Tem na sua composição 0,4% de artemetina e vem sendo usado contra a acne, embora não exista comprovação científica. Com frequência, este produto vegetal tópico é apresentado como componente de misturas de extratos, como os produtos para a acne com policosanol, óleo de *Coleus* e cosmoperine ou a combinação de policosanol, óleo de *Coleus*, monolaurina, óleo de *Vitex*, óleo de canela, óleo de trevo, óleo de capim-limão, garcinol, monolaurina e óleo de timo.

Alpinia galanga

Consiste em um extrato de raízes de plantas medicinais da Tailândia, da família Zingiberaceae. Apresenta atividade antibacteriana contra *P. acnes* por seus compostos ativos – metanol e etilacetato.

Ascorbila fosfato de sódio

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é um potente antioxidante.

Depleta-se a vitamina C endógena facilmente com a exposição ao sol e por outros fatores externos, como o tabagismo. Já o ascorbila fosfato de sódio (APS) é um derivado hidrossolúvel da vitamina C. Devido à sua estrutura química, apresenta-se como uma molécula mais estável. Absorvido na pele e convertido enzimaticamente em ácido ascórbico, o APS é captado de modo contínuo pelas células, aumentando, assim, a concentração intracelular de ácido ascórbico.

Há relatos que demonstram que o APS tem uma penetração na pele humana maior que outros derivados da vitamina C. A primeira menção sobre o uso de vitamina C em acne foi feita em 1954.

Ikeno, em 1998, fez o primeiro relatório da vitamina C tópica no tratamento da acne. Em um estudo aberto, demonstrou a eficácia da vitamina C tópica combinada com loção de clindamicina.

Klock *et al.*, em 2005, fizeram um estudo no qual cultivaram *P. acnes* e acrescentaram APS em diferentes concentrações, para medir seu efeito nas bactérias. Investigaram também a formação de peróxidos nos lipídios em 20 pacientes nos quais foram aplicadas diferentes formulações de APS nas costas durante 7 dias e depois os irradiaram com luz UVA. Por fim, fizeram um teste clínico com 60 pacientes nos quais aplicaram topicamente, nas lesões de acne, uma loção de APS 5% 2 vezes/dia em metade dos pacientes e na outra, aplicaram benzoilperóxido (BP) 5%, também 2 vezes/dia.

Suas conclusões foram as seguintes: o APS tem uma forte atividade antimicrobiana sobre *P. acnes* (diminuição de 5 log em 8 h, em cultivo de *P. acnes*), mas não sobre as bactérias que crescem normalmente na pele sã como *E. epidermidis*. Foi postulado que a vitamina C bloqueia a cadeia respiratória do

P. acnes, devido à atividade antioxidante. O APS reduz significativamente (40%) a oxidação dos lipídios *in vivo*. Ele melhora as lesões inflamatórias e não inflamatórias da acne, com uma eficácia superior (76,9%) ao BP (60,9%).

Outros estudos abertos têm demonstrado a eficácia do APS na acne, usado como monoterapia e em combinação com outros agentes. Ikeno *et al.*, em 2011, publicaram um estudo no qual mostraram como 76 pacientes com acne moderada a grave foram tratados com êxito por 12 semanas com a combinação de APS 5% mais adapaleno 0,1%. Posteriormente, foram submetidos à terapia de manutenção, divididos em 2 grupos, uma metade foi tratada só com APS 5% 1 vez/dia e a outra metade só com adapaleno 0,1% 1 vez/dia. Passadas 12 semanas encontraram que no grupo de APS 5%, 80% tinha mantido ao menos 50% da melhora e no grupo do adapaleno 0,1%, esta melhora havia sido mantida em 60,7%. Foi concluído que o APS 5% foi superior ao adapaleno 0,1% como terapia de manutenção.

Açafrão-da-índia (ácido turmérico)

O açafrão é um derivado da cúrcuma, uma planta da família Zingiberaceae, é utilizado como antioxidante ou aditivo natural para dar cor amarela a comidas e cosméticos. O derivado, a tetra-hidrocurcumina, não tem cor e atua como antioxidante em cosméticos, evitando a decomposição dos lipídios. Relatórios isolados descrevem sua eficácia como aditivo em produtos para acne.

Bakuchiol (UP 256)

O bakuchiol é um análogo do resveratrol. Tem sido associado à prevenção e ao tratamento de várias condições inflamatórias mediadas por ciclo-oxigenases (COX) e lipo-oxigenases (LOX). Foi relatado que tem efeito antibacteriano e antitumoral.

UP 256 é um creme que contém bakuchiol a 0,5%. Este creme foi usado em 12 pacientes com acne, 11 dos quais também tinham hiperpigmentação residual. Os pacientes foram tratados com a aplicação tópica de UP 256 por 16 semanas. Houve uma redução de 35% nas lesões inflamatórias e 15% nas não inflamatórias e um notável clareamento na hiperpigmentação pós-inflamatória.

Considera-se que o UP 256 é um novo extrato botânico com efeitos antiacne e de clareamento da hiperpigmentação residual.

Compound oldenlandis mixture

Trata-se de uma mistura de ervas chinesas. Publicou-se um estudo comparativo desta com outra mistura chinesa diferente, as quais foram administradas em pacientes com acne VO. Percebeu-se uma melhora de 73% em 86 casos de acne tratados com *compound oldenlandis mixture*.

Echinacea purpurea

E. purpurea tem propriedades antivirais, antibacterianas e anti-inflamatórias. Em um cultivo de células epiteliais bronquiais humanas e fibroblastos de pele, adicionou-se *P. acnes*, o que provocou a secreção de quantidades substanciais de várias citocinas proinflamatórias, como IL-6 e IL-8. Quando se acrescentou *E. purpurea*, este efeito retrocedeu completamente e os níveis de citocinas regrediram aos valores normais. Considera-se *E. purpurea* uma alternativa em pacientes com acne, a fim de inibir a proliferação de *P. acnes* e combater a inflamação causada pela bactéria.

Extrato de pinha (Pinus densiflora)

Um estudo coreano que relatava o benefício do labdane foi publicado em 2008. O labdane é uma substância de tipo diterpeno, extraída dos frutos de pinheiros de montanha e usado como eficiente inibidor do crescimento de cepas de *P. acnes*.

Garcinia mangostana

O mangostin (*Garcinia mangostana*) é uma planta tropical da família Guttiferae, conhecida como a rainha das frutas, devido a seu delicioso sabor. Nos últimos anos, tem ganhado importância por seu alto valor econômico. Contém diversos grupos de compostos fenólicos, como taninos, flavonoides e xantonas. A maior xantona é o alfamangostin, que está na casca da fruta. Os estudos de atividade biológica revelaram que *G. mangostana* tem propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, antimicrobianas e antioxidantes. Determinou-se que o alfamangostin é o principal componente antiacne, com extração usando etanol 95%. Foram feitas medições da sua atividade bactericida contra a *P. acnes* e concluiu-se que a concentração inibitória mínima é de 3,91 µg/mL.

Ervas tailandesas

Pesquisaram-se 36 extratos de plantas a fim de se identificar nelas ação antibacteriana e constatou-se que algumas inibiam o crescimento de *P. acnes*. São elas: *Allium sativum*, *Alpinia galanga*, *Eupatorium odoratum*, *Phyllanthus emblica*, *Syzygium cumini*, *Gynura pseudochina*, *Psidium guajava*, *Punica granatum* e *Senna siamea*.

Humulus lupulus

Sete de seus componentes naturais foram avaliados para o tratamento da acne. O xantoumol e os lupolones revelaram maior atividade inibitória sobre *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Kocuria rfezphila* e *Staphylococcus pyogenes*.

Lappa arctium (bardana)

Planta pertencente à família Asteraceae, é uma herbácea da qual são utilizadas as folhas, as sementes e a raiz fresca. Usa-se como antibacteriano VO, em forma de vaporizador ou em infusões, e topicamente em géis e cremes.

Encontra-se em primeira fase de estudo o produto NCT01040390, para avaliar a eficácia da *Lappa arctium* na acne vulgar VO. A ação antimicrobiana e bacteriostática deve-se à arctiopicroína, um antibiótico natural que combate estafilococos. É utilizado no tratamento de acne, seborreia, furúnculos e em eczemas, além de infecções do trato urinário, sua via de eliminação.

Picnogenol

O picnogenol deriva do extrato de pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*). Tem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antineoplásicas, assim como leve efeito antibacteriano. Os princípios ativos do extrato compreendem procianidinas, catequinas e componentes fenólicos, como a taxifolina, com fator fotoprotetor e antimicrobiano. Em menor medida, outros componentes, como os ácidos p-hidroxibenzoico, protocatecoico, gálico vanílico, cafeico e ferúlico, trazem benefícios ao tratamento da acne. Comprovou-se, ainda, que sua atividade anti-inflamatória se dá pela inibição da via dependente de INF-gama, diminuindo a expressão de ICAM-1 na superfície dos queratinócitos.

Plantas medicinais “jeju”

Para evitar a resistência bacteriana, foram pesquisadas plantas medicinais como tratamentos alternativos para diferentes doenças. Examinaram-se 100 extratos de plantas em busca de propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias contra *P. acnes* e *E. epidermidis*. Os espécimes procediam da ilha Jeju, na Coreia do Sul. Constatou-se que quatro tipos (*Mollugo pentaphylla*, *Angelica anomala*, *Matteucia orientalis* e *Orixa japonica*) inibiam o crescimento dos dois patógenos. Com base em seus resultados, sugeriu-se que estas plantas fossem fortes candidatas a atenuar a acne, mediante uso tópico.

Resveratrol

O resveratrol é um composto natural produzido por alguns espermatófitos, como as uvas e outras plantas. Compõe o vinho tinto em uma concentração de 100 $\mu\text{mol}/\ell$ e, em uma concentração bem menor, também o vinho branco. Tem efeitos antioxidantes, cardioprotetores, quimiopreventivos de câncer e anti-inflamatório.

O processo de hiperproliferação de queratinócitos, base da obstrução folicular na acne, parece ser contido pelo resveratrol. Em concentrações submicromolares, o resveratrol inibe a proliferação dos queratinócitos humanos *in vitro* e, a uma maior concentração (40 a 100 $\mu\text{mol}/\ell$), é citotóxico para estas células.

Um estudo realizado em 2007 revelou que o resveratrol inibe a replicação, *in vitro*, de *P. acnes* em concentrações baixas (50 mg/ℓ), sendo bactericida em concentrações mais altas (200 mg/ℓ). Já em uma pesquisa em 2010, também se demonstrou, *in vitro*, a atividade bactericida do resveratrol sobre a *P. acnes* e como tal ação bactericida aumenta quando se acrescenta BP.

Demonstrou-se, ainda, que o resveratrol interfere na inflamação, influenciando na produção do fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 beta e metaloproteinases.

Um estudo de 2011, feito com 20 pacientes com acne, apresentou significativa eficácia no uso de gel de resveratrol como monoterapia em um lado do rosto e somente o veículo no outro lado. A avaliação clínica revelou 53,75% de redução no número de lesões no lado tratado, após 60 dias de tratamento, e uma diminuição de apenas 6,1% no lado controle. Análises histológicas comprovaram tais dados: 66,7% de redução de microcomedões na área tratada e 9,7%, na área de controle.

Com base na fisiopatologia e nos resultados dos diferentes estudos com resveratrol, pode-se concluir que esta é uma molécula útil no tratamento da acne, pois interfere na hiperproliferação de queratinócitos, na resposta inflamatória e no crescimento de *P. acnes*.

Chá preto (*Camellia sinensis*)

A infusão natural de chá preto foi estudada por autores iraquianos. Uma loção de chá a 2%, em aplicação tópica, 2 vezes/dia, reduziu o número de pápulas e pústulas em um teste com 49 pacientes. Em 25 deles, aplicou-se a loção de chá preto, e, nos outros 24, somente a solução. Depois de 2 meses do tratamento, houve redução das pápulas e pústulas no grupo tratado.

Chá verde (*Camellia sinensis*)

Este chá é extraído das folhas verdes do arbusto *Camellia sinensis*, após um rápido processo para evitar sua oxidação. Os

compostos polifenólicos contidos no chá verde são a epigallocatequina, a 3-galatoepicatequina e a 3-epigallocatequina. Tem propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antioxidantes.

Em um estudo prospectivo, não randomizado, de Elsaie *et al.* (2009), a aplicação tópica da loção de chá verde a 2% em pacientes com acne leve a moderada, 2 vezes/dia durante 6 semanas, diminuiu o prolema em 58,33% na contagem total de lesões e em 33% no índice de gravidade.

Os autores concluíram que, na acne, a ação anti-inflamatória do chá verde potencializa efeito bacteriostático dos grupos fenólicos do tanino. Já Sharquie *et al.* (2006), afirmaram que os extratos da folha do chá contêm catequinas com propriedades antibacterianas. Além disso, comprovou-se que a galatoepigallocatequina coordena a produção e a atividade biológica dos andrógenos e outros hormônios. Assim, o chá verde teria maior atividade terapêutica na acne.

Selaginella involvens

A *S. involvens* (SI) é uma planta que cresce nos troncos das árvores à beira de riachos e ladeiras de Coreia, China, Índia e Japão. De acordo com relatórios anteriores, a espécie *Selaginella* aumenta a circulação sanguínea e tem propriedades anticancerígenas e antialérgicas.

Realizou-se um estudo *in vitro* para examinar o efeito da *S. involvens* nos macrófagos, queratinócitos e *P. acnes*, a fim de se determinar seu potencial uso em acne. Assim, constatou-se que o extrato de SI inibe a produção de citocinas próinflamatórias (iNOS e IL-1-beta) dos macrófagos e a IL-1-alfa e a IL-8, estimulando os queratinócitos com *P. acnes*.

Também comprovou-se que a SI tem atividade antioxidante e antimicrobiana. Isto sugere que a SI seria boa para o tratamento da acne.

Witch hazel

O *witch hazel* é um extrato botânico usado, principalmente, como adstringente em pessoas de pele oleosa. A ação adstringente deve-se à grande concentração de taninos. Misturado com ácido glicólico, tem sido utilizado para combater a acne, reduzindo as lesões inflamatórias.

■ Agentes barreira cutânea símile

A integridade da barreira cutânea tem função muito importante na manutenção da homeostase e na prevenção da acne.

Ácido láctico/lactato

O ácido láctico/lactato é um dos componentes químicos da epiderme. Pesquisas mostram que tanto o ácido láctico quanto o lactato de sódio têm amplo espectro de atividade antimicrobiana. Vinte e dois pacientes completaram um estudo aberto, para avaliar a eficácia de uma solução aquosa de lactato a 5% aplicada em todo o rosto 2 vezes/dia durante 1 ano em pacientes com acne leve a moderada, com complemento de antibióticos sistêmicos por 1 mês quando o quadro se exacerbava. A maioria dos pacientes apresentou uma redução significativa da acne.

Fitoesfingosina

As ceramidas são esfingolípídios epidérmicos complexos, cuja estrutura se dá por uma base esfingoide (aminoálcool), a qual se une covalentemente pelo seu grupo amino a um ácido graxo. Há quatro tipos de bases esfingoides: esfinganina, esfín-

gosina, 6-OH-4-esfingenina e fitoesfingosina. Graças a estudos anteriores, comprovou-se que as bases esfingoides têm função antimicrobiana e anti-inflamatória. Estudos recentes, *in vitro* e *in vivo*, confirmaram a efetividade antimicrobiana da fitoesfingosina, já pesquisada antes, e demonstraram que um preparado comercial da fitoesfingosina, idêntico ao epidérmico, tinha resultados clínicos excelentes no cuidado da pele em pacientes com acne, devido à ação anti-inflamatória e antimicrobiana. Estes resultados constatarem o poder da fitoesfingosina em aumentar ou complementar as terapias para a acne.

■ Queratolíticos

Os cosmecêuticos com ação esfoliante e queratolítica são utilizados como adjuvantes no tratamento da acne. Compreendem um grupo heterogêneo de compostos com atividade específica comedolítica, tais como os derivados dos retinoides e os ácidos suaves, que alteram as uniões celulares da pele, entre eles os hidroxiácidos. Outros compostos deste grupo apresentam atividade esfoliante e modificadora da função da barreira cutânea. Entre eles estão a niacinamida, o zinco, o enxofre a 2 a 10% e o resorcinol a 1 a 5%, que favorecem a descamação superficial.

São utilizados, principalmente, em acnes leves, sendo frequente encontrá-los associados em diferentes compostos, tais como sabonetes, loções, géis, cremes e espuma.

São úteis nas etapas iniciais da acne leve a moderada, pós-tratamentos sistêmicos em acne moderada a grave e na manutenção durante todas as etapas da acne. Como adjuvantes, são associados ao tratamento tópico com antimicrobianos. Assim, sua tolerabilidade faz com que sua difusão no mercado seja muito ampla.

Como produtos de grande consumo diário, também são indicados em diversas patologias relacionadas com a inflamação da pele, tais como rosácea, foliculite, dermatite seborreica, queratose pilar e ictiose. Têm bastante utilidade no cuidado da acne na mulher adulta, com pele sensível e rosácea.

Alfa-hidroxiácidos

Ácidos carboxílicos orgânicos, os alfa-hidroxiácidos são constituídos por um grupo hidróxido na posição alfa. São hidrofílicos, solúveis em água. Derivam dos produtos isolados de diferentes frutas (ácido glicólico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido málico).

Em concentrações baixas, diminuem a ligação entre os corneócitos; os mais usados são o ácido láctico e o ácido glicólico. Em altas concentrações, acima de 50%, causam epidermólise e, em concentrações abaixo de 2 a 5%, são utilizados em fórmulas para acne. O ácido glicólico é o mais utilizado em concentrações de 5 a 15%.

Pode ser formulado em solução, gel hidroalcoólico ou cremes hidromiscíveis. As evidências científicas do seu uso em acne baseiam-se na sua atividade umectante e esfoliante. Como esfoliantes, devem ser aplicados na superfície da pele, a fim de exercer seu efeito descamativo. Além disso, são mais suaves e mais bem tolerados, pelo baixo poder de irritação.

Ácido lactobiônico

Consiste em um poli-hidroxiácido para peles sensíveis, não sendo potente sobre comedões. No entanto, é utilizado para reparar o dano da barreira cutânea nos tratamentos contra a acne.

Beta-hidroxiácidos

Ácidos aromáticos, os beta-hidroxiácidos são solúveis em óleo, dentre os quais o ácido salicílico é o mais utilizado, com propriedades queratolíticas comprovadas. Entretanto, mais recentemente, outras substâncias foram apresentadas para tratar a acne, como o ácido betalipo-hidroxiácido (LHA).

O ácido salicílico é conhecido desde a antiguidade, atuando sobre os comedões e exercendo um leve efeito anti-inflamatório. Desse modo, aconselha-se seu uso em peles sensíveis. A concentrações acima de 10%, é utilizado em *peelings* químicos.

O LHA é o ácido 2-hidroxi-5-octanoil-benzoico, um derivado lipofílico do ácido salicílico com uma cadeia graxa adicional que lhe confere maior penetração na epiderme e maior tolerância por seu pH 5,5, similar ao da pele. O LHA tem melhores efeitos biológicos em concentrações de 1 a 5%, se comparado com o ácido salicílico em concentrações de 3 a 15%. Além disso, em baixas concentrações, é eficaz na esfoliação, e tem propriedades antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias e anticomedogênicas. O LHA interage com as capas mais superficiais do estrato córneo.

Em concentrações de 5 a 10%, utiliza-se o LHA em *peelings* químicos e, em cosmecêuticos, ele é usado baixas concentrações, em loções, gel de limpeza a 0,25%, 0,3%, 0,45%, associado ao ácido glicólico e ao ácido salicílico.

Uhoda *et al.* (2003), em um estudo controlado, randomizado, em pacientes com acne moderada, utilizando o LHA a 0,3% durante 1 mês em apenas um lado do rosto, comprovaram diminuição significativa do número e do tamanho dos microcomedões e na viabilidade dos *P. acnes* no lado tratado. Diferentes cosmecêuticos associam LHA ao ácido salicílico, à niacinamida, aos ácidos suaves, aos retinoides ou ao zinco em acne.

Gluconolactona

Trata-se de um poli-hidroxiácido da fruta, produzido biotecnologicamente, com menos efeito irritante que o ácido glicólico, devido ao fato de ser uma molécula de maior tamanho com baixo poder de penetração nas camadas superficiais da pele. Em um estudo duplo-cego, em 150 pacientes, Hunter e Barnetson (1992) demonstraram que, em uma concentração a 14%, sua eficácia em lesões de acne é superior à concentração do placebo e comparável ao efeito do peróxido de benzoíla, porém com menos efeitos adversos.

Retinoides cosmecêuticos

Os retinoides utilizados como cosmecêuticos, diferentemente dos retinoides farmacêuticos (tretinoína ou isotretinoína), são de venda livre e compreendem o retinol, o ácido retinoico em baixas concentrações, o retinaldeído e os ésteres de retinol (palmitato de retinol e propionato de retinol).

A concentrações abaixo de 0,01%, o retinaldeído parece induzir maior expressão de CP450-RA4-hidroxilase, em comparação com o retinol. É importante, então, para assegurar a eficácia, que os retinoides retinaldeído e retinol tenham uma concentração nas formulações de, pelo menos, 0,025%. O retinaldeído apresenta uma maior tolerabilidade quando comparado com a tretinoína.

A mistura de retinaldeído 0,1% e ácido glicólico a 6% em creme é uma combinação bem tolerada. Após um estudo randomizado duplo-cego *versus* veículo, comprovou-se sua utilidade em acne moderada durante 3 meses, prevenindo a hiperpigmentação e diminuindo cicatrizes.

Os ésteres de retinoide, palmitato de retinol e propionato de retinol são os depósitos primários de vitamina A na pele. Dessa maneira, a aplicação tópica provoca uma gradual metabolização por hidrólise e perda dos enlaces ésteres com ativação e interconversão a retinol e ácido retinoico em uma pequena porcentagem. Isso possibilita um controle quantitativo da atividade irritativa dos retinoides, benefício que vai em detrimento de sua eficácia.

Mais informações a respeito dos retinoides sintéticos estão no Capítulo 29 deste livro.

■ Inibidores dos receptores toll-like

CBT-SL5

O CBT-SL5 deriva de *Enterococcus faecalis* SL5. Tal substância tem ação antimicrobiana contra várias cepas, inclusive a de *P. acnes*. Em estudo *in vitro*, em cultura de queratinócitos associados a *P. acnes*, ao se acrescentar CBT-SL5 na concentração de 100 ng/mL, houve grande redução da expressão de mRNA IL-8, após 6 e 12 h de exposição; após 24 h, reduziu-se a síntese de IL-8 propriamente dita. Além disso, diminuiu-se a translocação de NF-κB para o núcleo de *P. acnes*, o que contribui para reduzir, também, a liberação de IL-8 por essas bactérias. Pesquisas apontam o CBT-SL5 como potencial terapia antiacne, pois ele inibiria a ligação de *P. acnes* aos *toll-like receptors* (TLR) queratinocíticos, evitando a cascata proinflamatória mediada por essa bactéria.

Nicotinamida

Essa substância tem efeito anti-inflamatório sobre os queratinócitos expostos a *P. acnes*. Acredita-se que isso se dê em razão de esse derivado da vitamina B₃ fazer *down-regulation* da expressão do gene que codifica a IL-8, tanto em sua transcrição quanto em sua fase pós-transcricional. Além disso, a nicotinamida reduz a síntese, por mecanismos dose-dependentes, de tal interleucina (neste caso, por meio da fosforilação da MAPK e da degradação do TLR-2 dependente de IκB, prevenindo a ativação do NF-κB), bem como diminui a meia-vida da IL-8, pois afeta sua estabilidade. Inibe, também, as vias produtoras de IL-8, ERK e JNK-quinases. Alguns estudos preliminares mostraram que a nicotinamida seria capaz, ainda, de impedir a síntese de IL-8, pois inibiria a poli-ADP-ribose polimerase-1 (PARP-1). No entanto, necessita-se mais estudos para confirmar tal hipótese.

Tosilcloramida de sódio

Este agente desinfetante é usado em vários segmentos industriais. Na pele, seu efeito seria bactericida, pois produziria superóxidos tóxicos às bactérias, por meio da via nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase (NADPH) oxidase. A produção do NADPH é reduzida pela atuação do TLR-4, importante ligante de *P. acnes*, o que estimula tal receptor.

Zinco

O zinco é bastante conhecido pelo fato de conter o processo inflamatório na acne vulgar (por inibição da quimiotaxia de polimorfonucleares, inibição do crescimento de *P. acnes*, ativação de células *natural killers* e ativação da fagocitose por granulócitos). Descobriu-se que tais benefícios anti-inflamatórios são conseguidos pela inibição do TLR-2 na superfície de queratinócitos, sendo um mecanismo dose-dependente, inclusive depois da exposição a *P. acnes*.

■ Veículos ativos

Fulereo

O fulereo é uma molécula carbônica esférica com grande absorção de radicais livres – maior, inclusive, que de vários agentes antioxidantes tradicionais. Aplicado na pele, penetra profundamente na epiderme. Pesquisadores constataram a atividade protetora contra a apoptose de queratinócitos causada por espécies reativas de oxigênio produzidas pela exposição ultravioleta. Outros estudos mostram sua capacidade *in vitro* de inibição da melanogênese, o que favoreceria os pacientes que costumam evoluir com hiperpigmentação residual pós-inflamatória na AV.

Como se sabe, os radicais livres têm importante papel na inflamação; por esse motivo, o uso de tal princípio, em veículo gel, passado 2 vezes/dia no rosto reduz as lesões acneicas inflamatórias (pápulas e pústulas), nas 4ª e 8ª semanas, respectivamente, em 23,2% e 37,8%. Das lesões, as pústulas (que consistem em um acúmulo neutrofílico) foram as que mais se beneficiaram desse princípio ativo (redução de 87,6% das lesões). Como os achados *in vitro* apontam que 75 μM de polivinilpirrolidona-fulereo em culturas de sebócitos de *hamsters* inibem a produção de sebo, conclui-se que tal composto carbônico é benéfico na abordagem da AV, pois diminui também o infiltrado neutrofílico, porém sem ação bacteriana ou bacteriostática sobre *P. acnes*.

NB-003

Nanoemulsão antimicrobiana água em óleo, o NB-003 é um veículo desenvolvido para a abordagem da acne vulgar, pois tem efeito bactericida sobre *P. acnes*, graças à lise de lipídios da membrana bacteriana (Figura 50.2). Devido a seu tamanho nanomizado, percebeu-se que NB-003 alcança, em modelos de pele de orelha de *hamster*, toda a unidade pilossebácea, que é dose-dependente, com uma concentração máxima de 0,5% (Figura 50.3).

Em modelo laboratorial, *P. acnes* multirresistentes foram aplicados sobre pele de porcos, os quais receberam NB-003 ou peróxido de benzoíla a 2,5% ou 5%. Após 24 h, percebeu-se que o NB-003 a 0,01% reduziu a contagem de colônias bacterianas em 2 logs, enquanto concentrações acima de 0,1% diminuíram a contagem em, no mínimo, 3,8 log. O peróxido de benzoíla a 2,5% ou 5% reduziu a contagem de colônias bacterianas entre 2,5 a 2,6 log (Figura 50.4).

Comparando seus MIC₉₀ (*minimum inhibitory concentration*) e MBC₉₀ (*minimum bactericidal concentration*), MIC₉₀/MBC₉₀, com os da eritromicina, clindamicina, tetraciclina, peróxido de benzoíla e ácido salicílico, percebe-se que sua potência terapêutica ativa sobre *P. acnes* é maior que a destas substâncias. Os dele são MIC₉₀/MBC₉₀ = 1/2 e os das outras substâncias são, respectivamente, > 128/> 128; > 64/> 64; > 32/> 32; 50/200; 1.000/2.000.

Soforolipídios (SF)

Trata-se de biopolímeros surfactantes à base de açúcares, da classe dos glicolipídios. Eles são compostos por um dissacarídeo, a soforose, e um de ácido graxo hidrofóbico com 16 a 18 carbonos de extensão, lactonizado ou não, o que torna a cadeia fechada ou aberta, respectivamente.

Em estudos *in vitro*, observou-se que alguns glicolipídios inibem a germinação de conídeos de certos fungos, além de serem espermicidas e ter ação anti-HIV. No entanto, evitam o

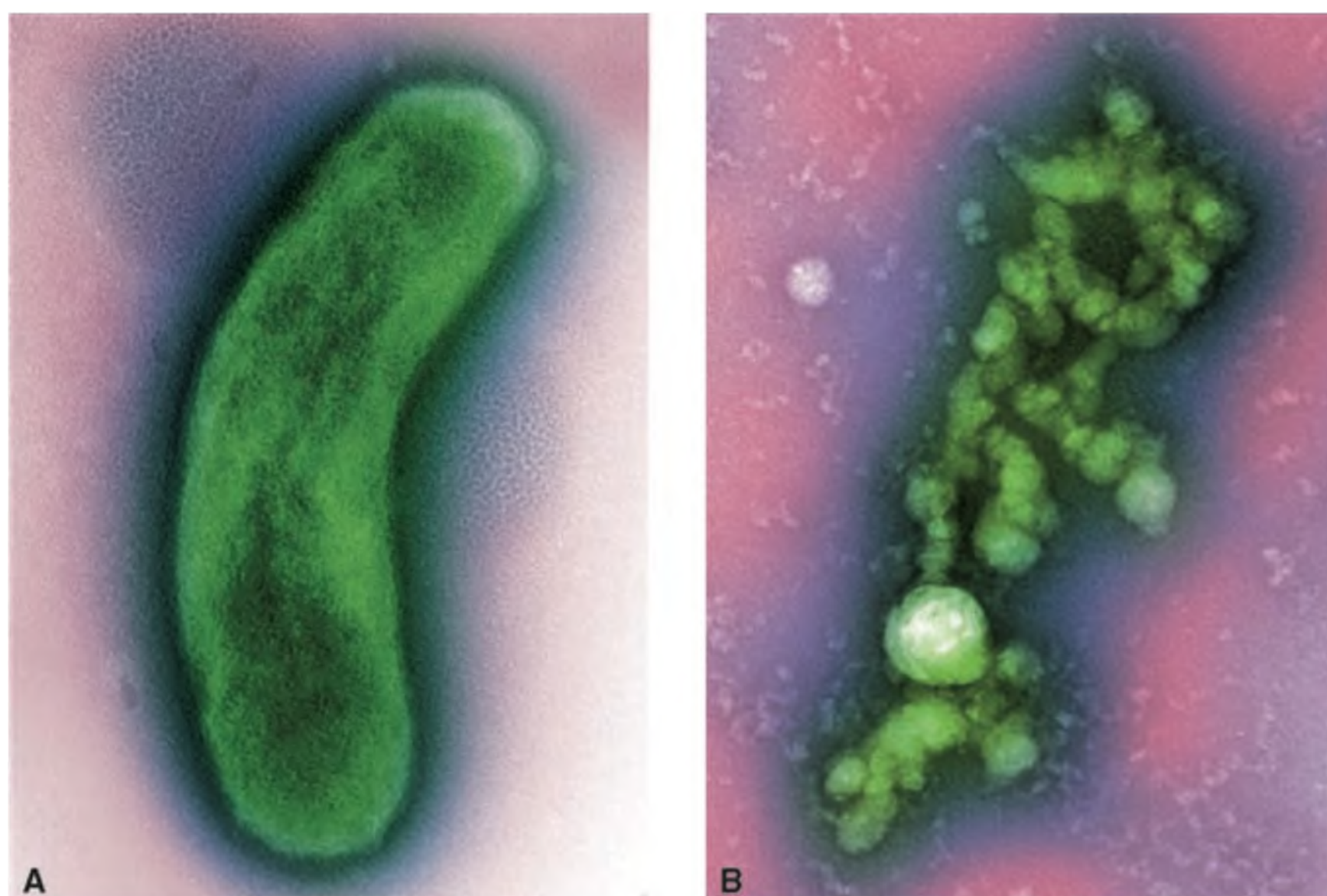


Figura 50.2 Visão micrográfica eletrônica de *P. acnes* antes (A) e após (B) 10 min de contato com o NB-003 em temperatura ambiente. (Cortesia de NanoBio® Corporation, Ann Arbor, MI, EUA.)

crescimento de bactérias gram-positivas e, mais raramente, o de gram-negativas.

Graças à ação sobre as bactérias gram-positivas, estudou-se o efeito deles sobre culturas de *Propionibacterium acnes* (bactéria gram-positiva anaeróbia facultativa), com as matrizes naturais poliméricas derivadas destes glicolipídios: de origem bacteriana [poli-3-hidroxibutirato (PHB) e PHB-co-3-hidroxixanoato (PHB/HHx)] e de origem vegetal (pectina e

alginato, artificialmente enriquecidos com 0,24% de soforolipídios).

Os polímeros de origem bacteriana têm resposta anti-*P. acnes* superiores, sendo dose-dependentes (a concentração de SF de 42,9% foi acima de 20% e 9,1% para, respectivamente, PHB/HHx e PHB). A crítica ao seu uso, no entanto, é que são cosmeticamente opacos. Porém, para os de origem vegetal enriquecidos com uma concentração bem menor de SF (ou seja, 0,24%), a

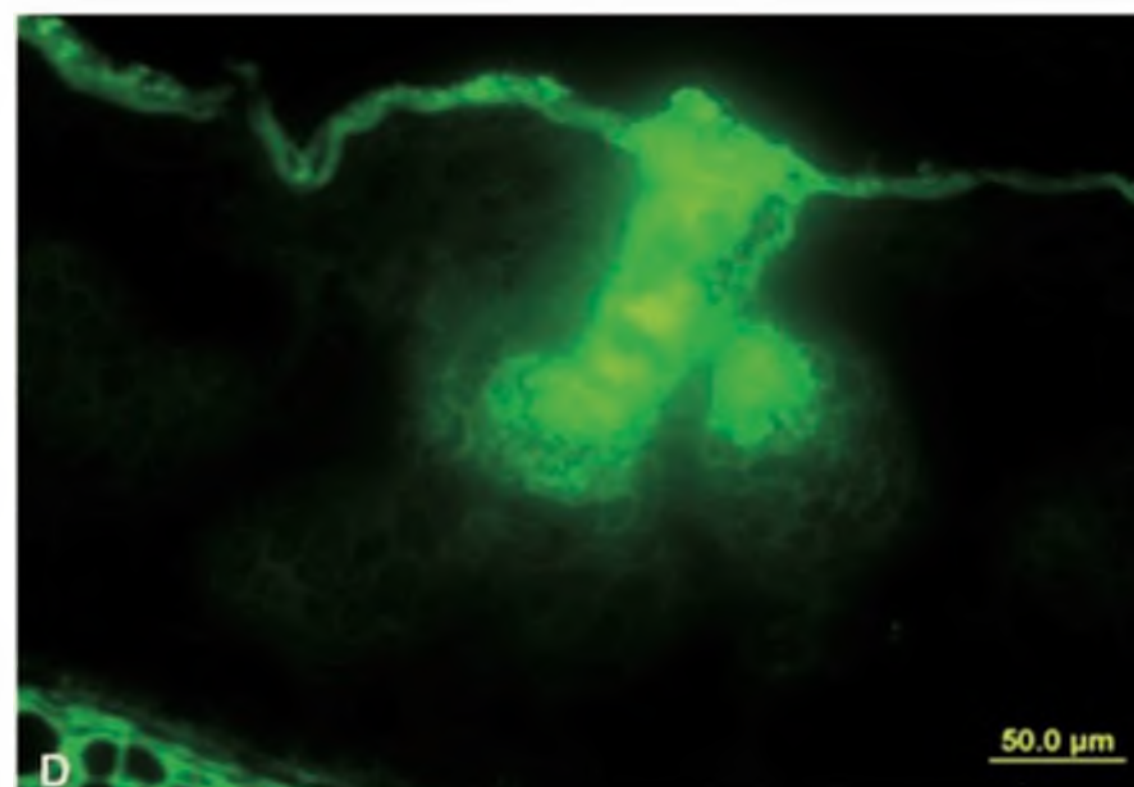
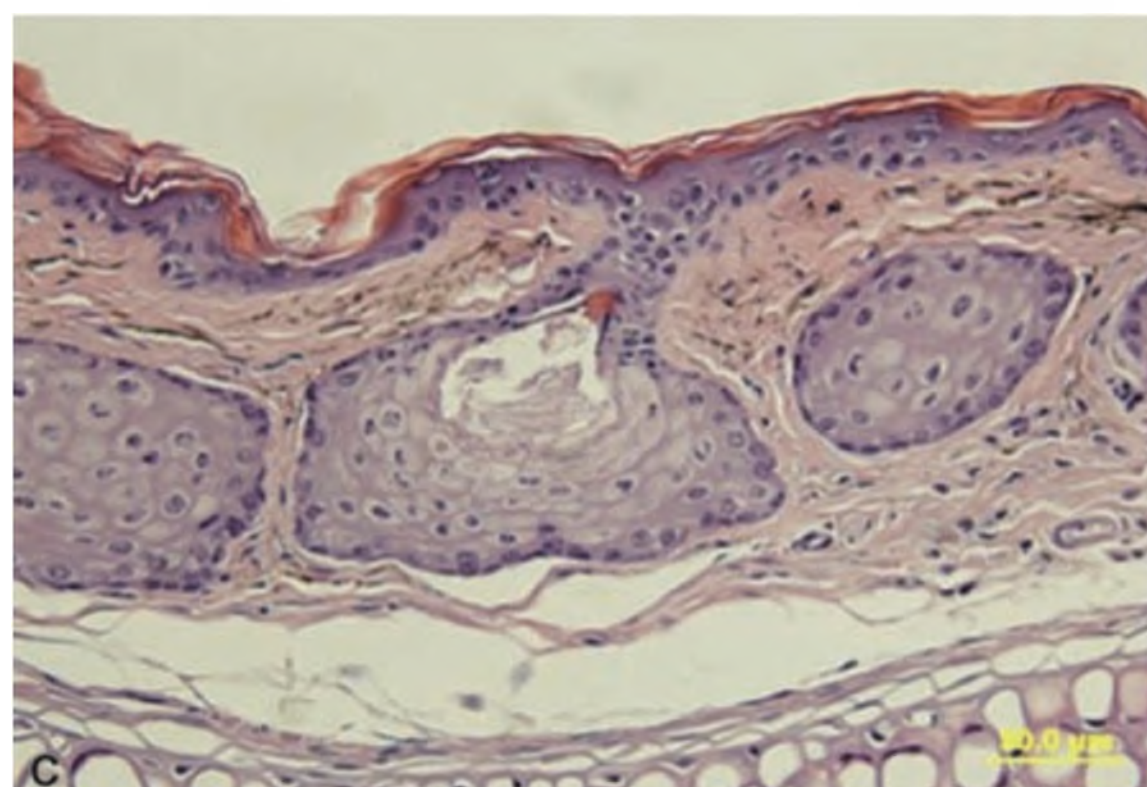
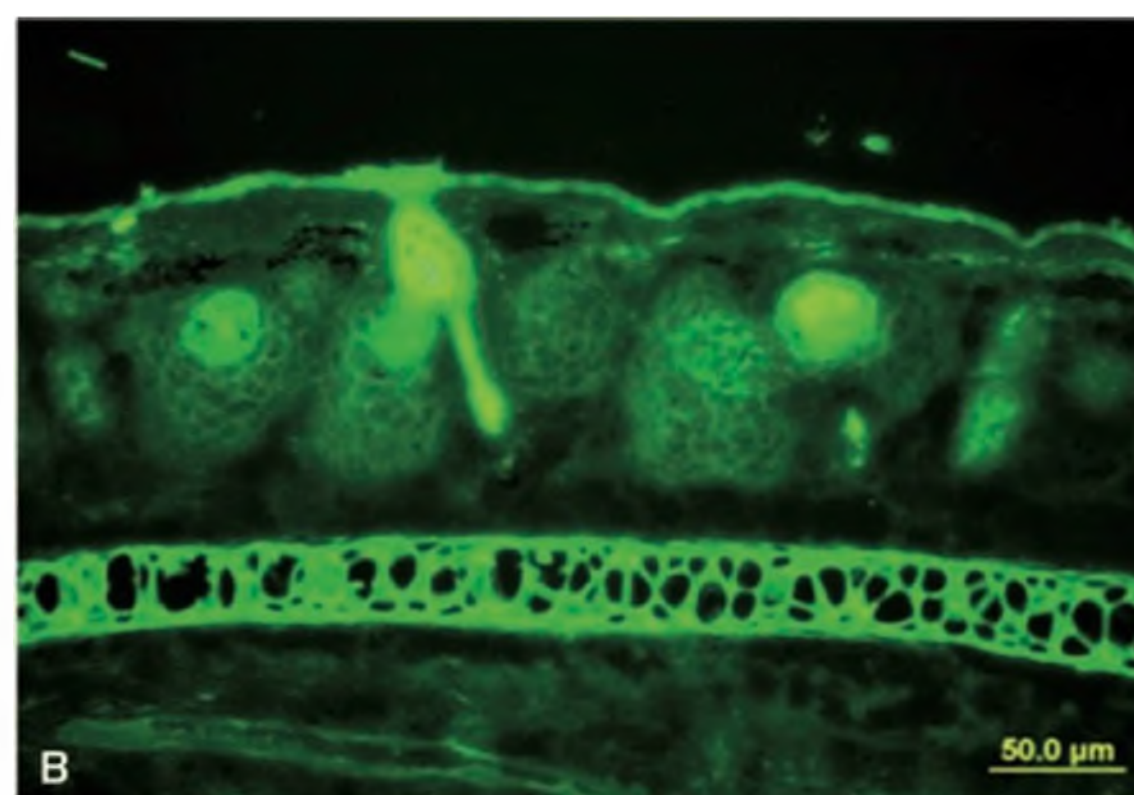
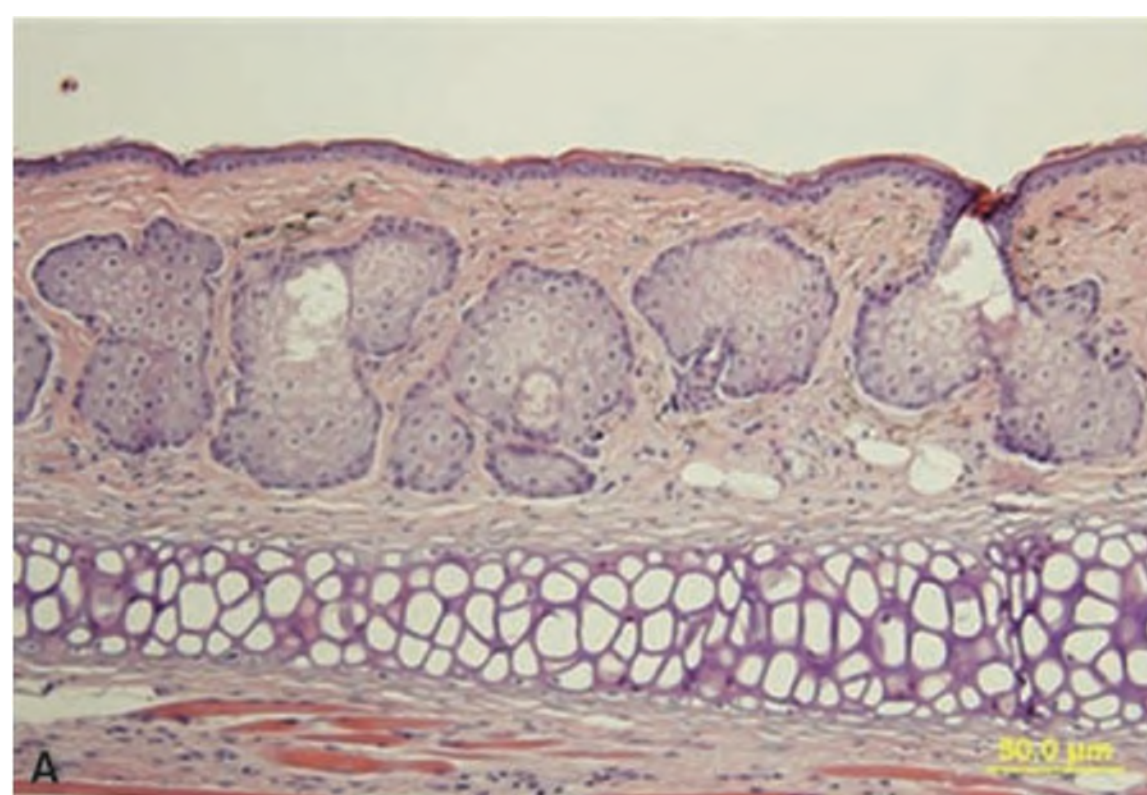


Figura 50.3 Microscopia luminosa (A, C) e fluorescente (B, D) da pele de orelha de hamster em 4 h (A, B) e 24 h (C, D) após uma única aplicação de NB-003 (100 µl/cm²). (Cortesia de NanoBio® Corporation, Ann Arbor, MI, EUA.)

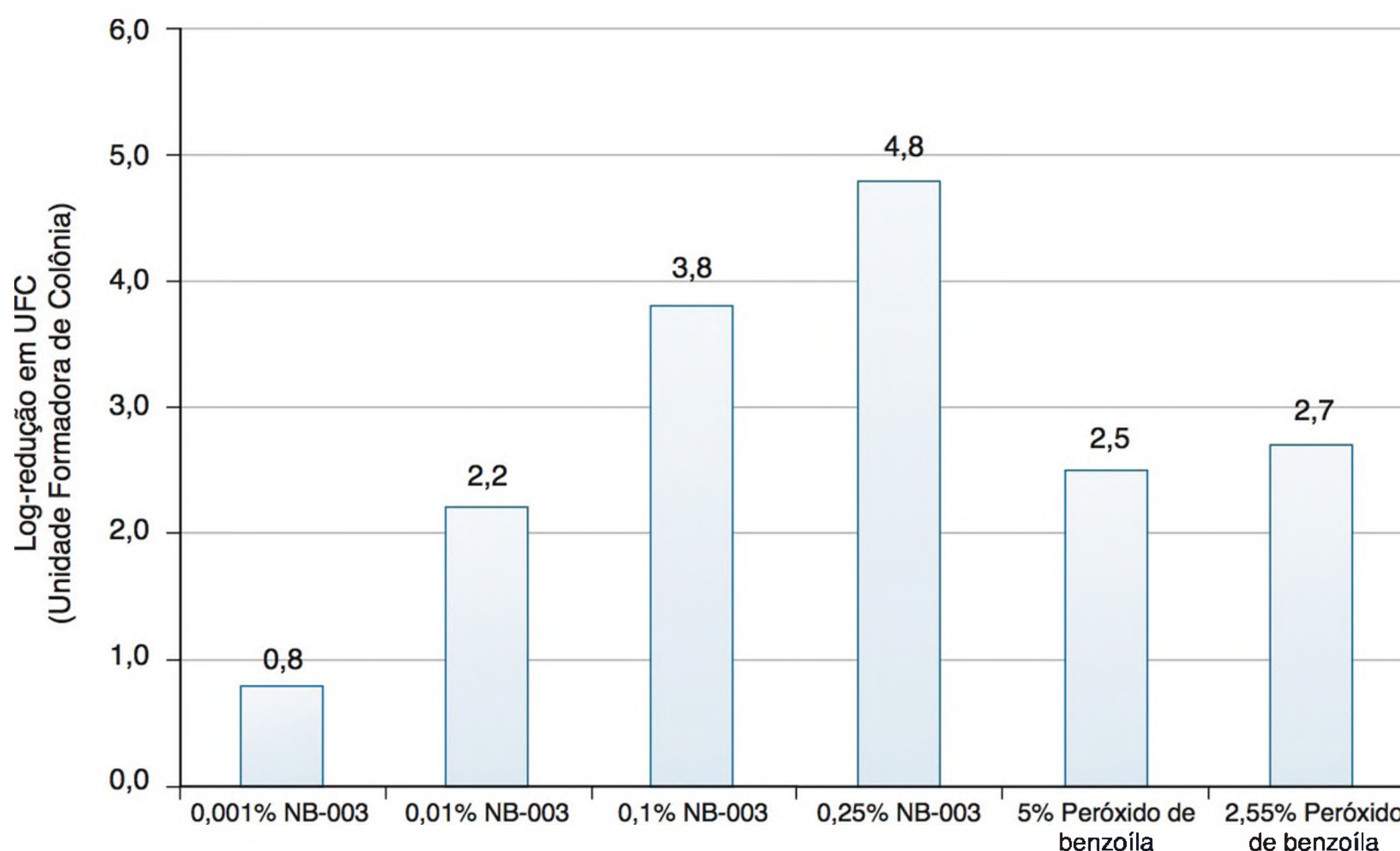


Figura 50.4 Log-redução de *P. acnes* na pele de porco após 24 h de aplicação de 18 µl/cm² de diferentes concentrações de substâncias ativas contra a AV. (Cortesia de NanoBio® Corporation, Ann Arbor, MI, EUA.)

eficácia microbiológica foi a mesma para ambos, sem a inconveniência cosmética da opacidade. Entretanto, usando-se a forma lactonizada (cadeia fechada) de SF na pectina, houve um ganho na eficácia, sem incremento da opacidade.

► Conclusão

A acne vulgar é uma dermatose bastante comum na prática clínica diária dos dermatologistas. Os graus clínicos, bem como a intensidade das lesões desta doença, determinam a indicação médica dos produtos, dentre uma gama de opções terapêuticas. De modo geral, a maior parte dos produtos farmacêuticos causa algum grau de desconforto clínico aos seus usuários, o que repercute, diretamente, no insucesso da adesão terapêutica. Nesse sentido, os cosmecêuticos são importantes adjuvantes terapêuticos e agentes terapêuticos exclusivos, em casos leves a moderados, na abordagem desta dermatose.

Os estudos mais recentes indicam princípios cosmecêuticos seguros, de elevada aceitabilidade. Percebe-se uma grande tendência a se buscarem princípios ativos de origem fitoterápica. Contudo, substâncias de uso em outros segmentos industriais apontam resultados relevantes no contexto terapêutico. Sem dúvida alguma, a cosmecêutica antiacne evoluirá muito, no sentido de fornecer boas opções terapêuticas na abordagem da acne vulgar, devendo mudar o cenário terapêutico de nossos clientes.

► Bibliografia

- Agaki K, Ikeno H, Kato E, Tsuzuki T, Miwa N. Permeability of sodium ascorbic acid-2-0 phosphate into the human skin and its scavenging of intradermal free radicals. IID 2003, Miami Beach FL. Poster 0510.
- Alesta T, Ganceviciene R, Fimmel S *et al.* Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 2006;84:75-87.

- Ashby RD, Zerkowski JA, Solaiman DKY, Liu LS. Biopolymer scaffolds for use in delivering antimicrobial sophorolipids to the acne-causing bacterium *Propionibacterium acnes*. *N Biotechnol* 2011; 28(1):24-30.
- Basset IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil *versus* benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust* 1990;153:455-8.
- Berbis P, Hesse S, Privat Y. Acides gras essentiels et peau. *Allerg Immunol* 1990;22(6):225-31.
- Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of spingosines. *J Invest Dermatol* 1992;98:269-73.
- Bibel DJ, Miller SJ, Brown BE, Pandey BB, Elias PM, Shinefield HR, Aly R. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. *J Invest Dermatol* 1989;92:632-8.
- Bosco MC, Rapisarda A, Massazza S *et al.* The tryptophan catabolite, picolinic acid selectively induces the chemokines macrophage inflammatory protein 1- alpha and 1-beta in macrophages. *J Immunol* 2000;164:3283-91.
- Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *The Lancet* 1989;1(8628):27-31.
- Charakida A, Charakida M, Chu AC. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2007;157:569-74.
- Chomnawang MT, Surassmo SV, Gritsanapan W. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J Ethnopharmacol* 2005; 101: 330-3.
- Ciotti S, Eisma R, Pannu J, Ma L, Baker Jr JR. Novel follicular-targeted nanoemulsions for acne (poster and abstract). *J Am Acad Dermatol* 2010;62:AB24. Abstract P1006.
- Ciotti S, Eisma R, Pannu R, McCarthy A, Baker Jr JR. NanoBio Corp., Ann Arbor, MI, USA. Poster at Summer Academy Meeting 2009. July 29-August 2
- Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138:1584-90.
- Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. *An Bras Dermatol* 2008;83:451-9.
- Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An Bras Dermatol* 2007;82(2):129-34.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003;206:11-6.
- Dai Y, But PP, Chu LM, Chan YP. Inhibitory effects of *Selaginella tamariscina* on immediate allergic reactions. *Am J Chin Med* 2005;33:957-66.
- Del Rosso JQ. The use of sodium sulfacetamide 10%- sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2009;2(8):26-29.
- Docherty JJ, Heather A, McEwen TJ, *et al.* Resveratrol inhibition of *Propionibacterium acnes*. *J Antimicrob Chem* 2007;59:1182-4.

- Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE *et al.* Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287:L774-83.
- Draelos ZD. Botanicals as topical agents. *Clinics in Dermatol* 2001;19:474-77.
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clin Dermatol*. Nov-Dec 2008;26(6):627-32.
- Dreno B, Katsambas A, Pelfini C, Plantier F, Jancovici E, Ribet V *et al.* Combined 0.1% retinaldehyde/6% glycolic acid cream in prophylaxis and treatment of acne scarring. *Dermatology* 2007;214:260-267.
- Dreno B, Layton A, Finlay AY, Leyden JJ. Factors determining adherence to acne treatments: results from an international observational adherence study (Poster and Abstract). *J Am Acad Dermatol* 2010;62:AB16. Abstract P710.
- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003;206:7-10.
- Dugan LL, Lovett EG, Quick KL, Lotharius J, Lin TT, O'Malley KL. Fullerene based antioxidants and neurodegenerative disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:243-6.
- Elsaie ML, Abdelhamid ME, Elssaiee LT, Emam HM. The efficacy of topical 2% green tea lotion in mild to moderate acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2009;8:358-64.
- Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:22-5.
- Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G *et al.* Resveratrol containing gel for the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(2):133-41.
- Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An Bras Dermatol*. 2000;75:7-15.
- Heffernan MP, Nelson MM, Anadkat MJ. A pilot study of the safety and efficacy of picolinic acid gel in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2007;156:548-52.
- Higaki S, Toyomoto T, Morohashi M. Seijo-bofu-to, Jumi-haidoku-to and Tokishakuyaku-san suppress rashes and incidental symptoms in acne patients. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28(5):193-6.
- Holian O, Walter RJ. Resveratrol inhibits the proliferation of normal human keratinocytes *in vitro*. *Cell Biochem* 2001;83:55-62.
- Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1045-53.
- Hunt MJ, Barnetson RS. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Australas J Dermatol* 1992;33:131-4.
- Inuma M, Tosa H, Tanaka T, Asai F, Kobayashi Y, Shimano R, Miyauchi KI. Antibacterial activity of xanthenes from guttiferous plants against methicillin resistant *S. aureus*. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:861-5.
- Ikeno H, Nishikawa T, Ohmori K. An open study comparing efficacy of 5% sodium L-ascorbyl-2-phosphate lotion versus 1% clindamycin phosphate lotion and vehicle lotion in the treatment of acne vulgaris. Miami Beach, Fla: Poster presented at: International Investigative Dermatology Meeting; may 4, 2003.
- Ikeno H, Ohmori K. Open study comparing 5% sodium L-ascorbyl-2-phosphate lotion versus Adapalene 0.1 gel for acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2007;20:368-72.
- Ikeno H, Ohmori K, Yunoki S, Nishikawa T. Open study comparing 5% sodium L-ascorbyl-2-phosphate lotion versus 1% clindamycin phosphate lotion for acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2006;19:43-8.
- Ikeno H. Evaluation of clinical efficacy of combination treatment with clindamycin lotion plus vitamin C derivative lotion. *Aesthet Dermatol Japan* 1998;8:83-8.
- Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S. Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care. *Nanomedicine* 2010. [Epub ahead of print.]
- Joo SS, Jang SK, Kim SG, Choi JS, Hwang KW, Lee DI. Antiacne activity of Selaginella involvens extract and its non-antibiotic antimicrobial potential on propionibacterium acnes. *Phytother Res* 2008;22:335-9.
- Kapoor R, Huang YS. Gamma linolenic acid: an anti-inflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7:531-4.
- Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci* 2008;49:241-8.
- Khurana A, Singal, Banerjee BD, Bhattacharya SAN. Should antioxidants be prescribed in acne vulgaris? *JAAD* 2011;64,S1:AB15.
- Kim SS, Baik JS, Oh TH, Yoon WJ, Lee NH, Hyun ChG. Biological activities of Korean Citrus obovoides and Citrus natsudaoidae essential oils against acne-inducing bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72(10):2507-2513.
- Kim SS, Kim JY, Lee NH, Hyun CG. Antibacterial and anti-inflammatory effects of Jeju medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J Gen Appl Microbiol* 2008;54:101-6.
- Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schellmann V. Sodium ascorbyl phosphate shows *in vitro* and *in vivo* efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *International J of Cosmetic Science* 2005;27:171-6.
- Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schellmann V. Sodium ascorbyl phosphate shows *in vitro* and *in vivo* efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *Int J Cosm Sci*, 2005;27:171-6.
- Krusic PJ, Wasserman E, Keizer PN, Morton JR, Preston KF. Radical reactions of C60. *Science* 1991;254:1183-5.
- Kumar A, Baboota S, Agarwal SP, Ali J, Ahuja A. Treatment of acne with special emphasis on herbal remedies. *Expert Rev Dermatol* 2008;3:111-22.
- Kundu JK, Surh YJ. Molecular basis of chemoprevention by resveratrol: NF-kappa B and AP-1 as potential targets. *Mutat Res* 2004; 555(1-2):65-80.
- Lawrence M, Szewczuk, Luca Forti *et al.* Stivala resveratrol is a peroxidase-mediated inactivator of COX-1 but not COX-2 a mechanistic approach to the design of COX-1 selective agents. *J Biol Chem* 2004;279(21):22727-37.
- Lee YJ, Choi HJ, Kang TW *et al.* CBT-SL5, a bacteriocin from Enterococcus faecalis, suppresses the expression of interleukin-8 induced by Propionibacterium acnes in cultured human keratinocytes. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18(7):1308-16.
- Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:56-8.
- Liang T, Liao S. Growth suppression of hamster flank organs by topical application of gamma-linolenic and other fatty acid inhibitors of 5alpha-reductase. *J Invest Dermatol* 1997;109:152-7.
- Liang T, Liao S. Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. *Biochem J* 1992;285:557-62.
- Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. *Hong Kong Med J* 2001;7(4):369-74.
- Liao S, Kao YH, Hipakka RA. Green tea: Biochemical and biological basis for health benefits. *Vitam Horm* 2001;62:1-94.
- Lin RC, Peyroux J, Seguin E, Koch M. Hypertensive effect of glycosidic derivatives of hordenine isolated from Selaginella doederleinii Hieron and structural analogues in rats. *Phytother Res* 1991;5:188-90.
- Liu W, Shen D, Song P, Xu X. Clinical observation in 86 cases of acne vulgaris treated with Compound Oldenlandis Mixture. *J Tradit Chin Med* 2003;23(4):255-6.
- Luisa DC. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles intended to be used for the treatment of acne. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;79(1):102-7.
- Maddin WS, Landells ID, Poulin Y, Searles GE, Smith KC, Tan JK, Toole J, Zip CM, De-Poli F, Ribet V, Lauze C, Adhoute H, Morinet P. Efficacy and safety of 0.1% retinaldehyde/6% glycolic acid (diacneal) for mild to moderate acne vulgaris. A multicentre, double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2005; 210(suppl 1):14-21.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007;156:428-32.
- Marcinkiewicz J *et al.* Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris – A pilot study. *Eur J Dermatol* 2008;18:433-9.
- Marcinkiewicz J. Taurine bromamine: a new therapeutic option in inflammatory skin diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:673-6.
- Mayr-Kanhäuser S., Kränke B, Aberer W. Efficacy of octenidine dihydrochloride and 2-phenoxyethanol in the topical treatment of inflammatory acne. *Acta Dermatoven APA* 2008;17(3):139-43.
- Molina MTC. Patogenia del acne. *Rev Chil Dermatol* 1996;12:163-6.
- Montagner S, Costa A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. *Surg Cosmet Dermatol* 2010;2(3):205-13.
- Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by Garcinia mangostana on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol* 2004;90:161-6.
- Morel P, Vienne MP, Beylot C, Bonerandi JJ, Dreno B, Lehucher-Ceyrac D, Slimani S, Dupuy P. Clinical efficacy and safety of a topical combination of retinaldehyde 0.1% with erythromycin 4% in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(5):354-7.
- Morganti P, Randazzo SD, Giardina A, Bruno C, Vincenti M, Tiberi L. Effect of phosphatidylcholine linoleic acid-rich and glycolic acid in acne vulgaris. *J Appl Cosmetol* 1997;15:21-32.
- Morris GE. Use of vitamin C in acne vulgaris. *AMA. Arch Derm Syphilol* 1954;70:363-4.
- Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, Huang CM. Antimicrobial property of lauric acid against propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009;129:2480-8.

- Namazi MR. Further insight into the pathomechanism of acne by considering the 5- α -reductase inhibitory effect of linoleic acid. *Int J Dermatol* 2004;43:701-2.
- Nayama S, Takehana M, Kanke M, Itoh S, Ogata E, Kobayashi S. Protective effects of sodium-L-ascorbyl-2 phosphate on the development of UVB-induced damage in cultured mouse skin. *Biol Pharm Bull* 1999;22:1301-5.
- Niyomkam P, Kaewbumrung S, Kaewnpparat S, Panichayupakaranant P. Antibacterial activity of Thai herbal extracts on acne involved micro-organism. *Pharm Biol* 2010;48(4):375-380.
- Pannu J, McCarthy A, Martin A, Ciotti S, Sutcliffe J, Baker Jr JR. NB-003 activity against propionibacterium acnes in a pig skin model. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:AB14. Abstract P7003.
- Pasricha A, Bhalla P, Sharma KB. Evaluation of lactic acid as an antibacterial agent. *Indian J Dermatol Venereal Leprol* 1979;45:159-61.
- Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting CH. Antimicrobial and anti-inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an *in vitro* and *in vivo* study addressing acné vulgaris. *Inter J Cosm Sci* 2007;29:181-90.
- Pothitirat W, Chomnawang MT, Gritsanapan W. Antiacne-inducing bacterial activity of mangosteen fruit rind extracts. *Med Princ Pract*. 2010;19(4):281-6.
- Pothitirat W, Chomnawang MT, Supabphol R, Gritsanapan W. Free radical scavenging and antiacne activities of mangosteen fruit rind extracts prepared by different extractions methods. *Pharmaceutical Biology*. 2010;48(2):182-6.
- Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Dermatol Clin* 2009;27:401-16.
- Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D, Ciletti N. Rat Prepuccial sebocyte differential involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol* 1999;112:226-32.
- Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, Barron AR, Monteiro-Riviere NA. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene aminoacid-derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Lett* 2007;7:155-60.
- Ruamarak C, Lourith N, Natakankitkul S. Comparison of clinical efficacies of sodium ascorbyl phosphate, retinol and their combination in acne treatment. *International J of Cosm Science* 2009;31:41-6.
- Rustin MHA. Dermatology. *Postgrad Med J* 1990;66:894-905.
- Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. *In vitro* study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986;114:535-42.
- Saint-Leger D, Bague AQ, Lefebvre E, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. *In vivo* study of squalene oxides in skin surface and intracomedonal lipids of acne patients. *Br J Dermatol* 1986;114:543-52.
- Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clin Dermatol* Nov-Dec 2008;26(6):633-5.
- Shalita A, Geen SC, Lee WL, Yaping E. A clinical study evaluating the dermatologic benefits of topical bakuchiol (UP 256) cream on facial acne. *JAAD* 2011;64:S1:AB19.
- Sharma M, Schoop R, Suter A, Hudson JB. The potential use of Echinacea in acne: control of Propionibacterium acnes growth and inflammation. *Phytother Res* 2011;25(4):517-21.
- Sharquie K, Al-Turfi IA, Al-Shimary WM. Treatment of acne vulgaris with 2% topical tea lotion. *Saudi Med J* 2006;27(1):83-5.
- Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502-7.
- Sobral Filho JF, Nunes Maia HGS, Fonseca ESVB, Damião RS. Aspectos epidemiológicos da acne vulgar em universitários de João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol* 1993;68:225-8.
- Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLTD, Aboui-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e com cordância da acne vulgar em gêmeos. *An Bras Dermatol* 1997;72:417-20.
- Spiclin P, Homar M, Zupancic-Valant A, Gasperlin M. Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J Pharm* 2003;256:65-73.
- Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997;38:115-23.
- Steiner D. Acne na mulher. *Rev Bras Med* 2002;59:135-9.
- Steiner D, Bedin V, Melo JSJ. Acne vulgar. *Rev Bras Med* 2003;60:489-95.
- Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 2005;65(8):1061-72.
- Talarico Filho S, Hassun KM. Acne. *Rev Bras Med* 2001;58:17-21.
- Tasic-Kostov M, Savic S, Lukic M, Tamburic S, Pavlovic M, Vuleta G. Lactobionic acid in a natural alkylpolyglucoside-based vehicle: assessing safety and efficacy aspects in comparison to glycolic acid. *J Cosmet Dermatol* Mar 2010;9(1):3-10.
- Taylor E, Champer J, Kim J. *In vitro* activity of resveratrol against Propionibacterium acnes. *JAAD* 2010;62:S1:AB2.
- Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future. *Dermatol Surg*. Jul 2005;31(7 Pt 2):873-80.
- Uhoda E, Pierard Franchimont C, Pierard GE. Comedolysis by a lipohydroxy-acid formulation in acne-prone subjects. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):65-8.
- Valins W, Amini S, Berman B. The expression of toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical toll-like receptors modulators. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3(9):20-9.
- Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Inv Dermatol* 1985;84:410-2.
- Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:889-903.
- Xiao L, Matsubayashi K, Miwa N. Inhibitory effect of the water-soluble polymer-wrapped derivative of fullerene on UVA-induced melanogenesis via downregulation of tyrosinase expression in human melanocytes and skin tissues. *Arch Dermatol Res* 2007;299:245-57.
- Yam TS, Hamilto M, Shats S. Microbiological activity of whole and fractionated crude extract of tea and component. *FGMS microbial* 1997:158-79.
- Yamaguchi N, Satoh-Yamaguchi K, Ono M: *in vitro* evaluation of antibacterial, anticollagenase, and antioxidant activities of hop components (Humulus lupulus) addressing acne vulgaris. *Phytomedicine* 2009 Apr;16(4):369-76.
- Yamamoto Y, Uede K, Yonei N *et al*. Effects of alpha-hydroxy acids on the human skin of Japanese subjects: the rationale for chemical peeling. *J Dermatol* 2006;33:16-22.
- Yang SF, Chu SC, Liu SJ, Chen YC, Chang YZ, Hsteh YS. Antimetastatic activities of Selaginella tamariscus on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *J Ethnopharmacol* 2007;110:483-9.
- Yudoh K, Karasawa R, Masuko K, Kato T. Water soluble Fullerene inhibits the osteoclast differentiation and bone destruction in arthritis. *Int J Nanomed* 2009;4:233-9.
- Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC *et al*. Involvement of PPAR-gamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E(2) production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006;126:42-8.

Dermatite Atópica

Alessandra Torres Nogueira

Danielle Ioshimoto Shitara do Nascimento

Luciana Godói Corrêa Puga

- Introdução, 512
- Barreira cutânea na dermatite atópica, 512
- Alterações genéticas que afetam a função de barreira na dermatite atópica, 514
- Higienizadores e limpadores na dermatite atópica, 514
- Hidratantes, 516
- Conclusão, 517
- Bibliografia, 518

► Introdução

Uma importante função da pele é agir como barreira, prevenindo perda de água transepidérmica e protegendo o corpo contra agressões físicas, químicas ou microbiológicas.

A barreira cutânea é formada por uma estrutura complexa que contém corneócitos inseridos em uma matriz lipídica. Essa estrutura, classicamente conhecida como um modelo de “tijolo e argamassa”, apresenta uma dinâmica muito particular em relação a seu equilíbrio.

As disfunções da barreira cutânea e a xerose isolada não são uma condição única, sendo caracterizadas por diferenças na bioquímica e na morfologia da epiderme.

A xerose é muito frequente em idosos, podendo ocorrer na vigência de processos fisiológicos, como o envelhecimento cronológico (EC), tendo superposto ou não o fotoenvelhecimento, e podendo também resultar de exposição a produtos químicos e danos físicos. O ressecamento da pele é uma condição dermatológica frequente, que pode estar associada a vários distúrbios cutâneos, como dermatite atópica (DA), psoríase vulgar, determinados eczemas e ictiose.

Conhecer a estrutura física do EC é fundamental para entender o seu funcionamento como barreira, tanto à água quanto a outras substâncias, e finalmente compreender os mecanismos de alteração de barreira cutânea que ocorrem em várias doenças de pele (p. ex., DA).

A DA é uma doença emblemática no que diz respeito às manifestações de pele seca e prurido. Os pacientes com DA apresentam alteração da função de barreira tanto na pele acometida pelo eczema como na pele clinicamente saudável.

► Barreira cutânea na dermatite atópica

A hipótese de que a barreira seria importante na DA surgiu da observação de dois padrões clínicos da enfermidade na literatura: dermatite “não atópica” e dermatite atópica “verdadeira”. No espectro clínico da DA observa-se em um polo a dermatite “não atópica”, de quadro clínico mais brando, que pode ser controlada com hidratante e corticoides de baixa e de média potência. No outro polo do espectro está a dermatite atópica “verdadeira”, com hiper-reatividade imunológica traduzida por elevação dos níveis totais de IgE, podendo chegar a mais de 10.000 U. Esta última, em geral, está associada a outras manifestações de atopia, como asma, rinite alérgica e alergia alimentar; por isso seu controle exige medicações sistêmicas (ciclosporina, metotrexato, dentre outras).

Em aproximadamente 65% dos casos de dermatite “não atópica”, em algum momento, os pacientes apresentam aumento de IgE e evolução para DA “verdadeira”. É interessante observar que os 20% restantes nunca desenvolvem aumento de IgE, sugerindo um fator causal de DA de origem não imunológica, como, por exemplo, um defeito de barreira cutânea, que possibilitaria maior entrada de alérgenos através da pele, facilitando a interação com células do sistema imune e subsequente desenvolvimento de eczema.

■ Teoria *outside-inside* × teoria *inside-outside*

No final da década de 1990, Elias *et al.* sugeriram que a quebra da barreira cutânea poderia ser o evento inicial da der-

matite atópica. A hipótese de que a xerose ou a anormalidade na permeabilidade da barreira cutânea, ou ambas poderiam determinar a atividade da DA é conhecida como teoria *outside-inside*. O inverso, ou seja, a teoria de que a anormalidade de barreira seria secundária à resposta inflamatória a alérgenos e irritantes seria a teoria *inside-outside*. Não há um consenso na literatura sobre qual das hipóteses está correta. A seguir, alguns indícios que suportam a teoria *outside-inside*:

- A função de barreira parece “flutuar” em relação à atividade da DA, sugerindo que alterações de barreira poderiam determinar a atividade da doença
- Dano de barreira induzido (p. ex., por lauril sulfato) causaria aumento de citocinas como IL-1 α , IL- β , TNF- α , indicando que a lesão de barreira por si só poderia levar a produção de citocinas, inflamação e desencadeamento de dermatite
- Nas últimas décadas, houve aumento da prevalência da dermatite atópica, principalmente nos países industrializados, podendo este estar relacionado a maior exposição a antígenos ambientais e maior interação genético-ambiental na expressão da doença.

■ Alterações estruturais

Embora a DA possa se manifestar em qualquer área do corpo, acomete preferencialmente flexuras e face, sendo estes locais os de maior persistência de lesão clínica. Muitos fatores poderiam explicar essas áreas de predisposição, incluindo: espessura da epiderme, permeabilidade do EC, tamanho dos corneócitos e variação na exposição a alérgenos e irritantes.

As pálpebras e genitais têm a epiderme mais fina, seguidos pelo antebraço e área retroauricular. A permeabilidade varia de acordo com a espessura do EC, sendo a maior penetração na área de epiderme e EC mais finos, de modo que pálpebras, outras partes da face e flexuras têm uma barreira epidérmica mais fina e, portanto, função de barreira reduzida. Além disso, essas áreas apresentam menor “reserva de barreira epidérmica”, tornando-se vulneráveis a qualquer agente exógeno que comprometa a espessura e a funcionalidade da barreira epidérmica.

O tamanho dos corneócitos também varia de acordo com o local, correlacionando com a permeabilidade. Nos pacientes de DA, os corneócitos são significativamente menores quando comparados com corneócitos de pacientes sem história de DA. A espessura média do EC em pele não lesionada de pacientes com DA era 12,2 micrômetros comparada a 19,7 nos grupos controle que nunca tiveram DA. Medidas na TEWL (perda de água transepidérmica) foram muito maiores na pele não lesionada de pacientes com DA do que nos pacientes sem história de DA.

Além de alterações estruturais relacionadas com os corneócitos, os pacientes com DA apresentam outras alterações que podem corroborar para os defeitos de barreira, como modificações no pH cutâneo, aumento da atividade de proteases endógenas, ativação de receptores PAR-2, deficiência de FHN, além de alterações na composição lipídica.

Importância do pH na dermatite atópica

O pH ácido da superfície cutânea na pele normal é importante não apenas para controle do crescimento de bactérias patogênicas e efeito antimicrobiano, mas também parece estar relacionado com descamação, coesão do EC e permeabilidade de barreira, visto que muitas enzimas reguladoras da homeostase da barreira epidérmica, como proteases relacionadas

com a descamação e seus inibidores, têm seu funcionamento dependente do pH.

O pH da pele normalmente é ligeiramente ácido, em decorrência de fatores exógenos (metabolismo microbiano, ácidos graxos livres de origem pilosebácea, produtos de origem écrina, como aminoácidos e ácido láctico) e endógenos (síntese de ácidos graxos livres pela fosfolipase secretória, bomba sódio-prótons).

Na DA, o pH é notavelmente mais elevado que o normal, mesmo na pele não lesionada, sendo mais elevado em pacientes com lesões ativas do que em pacientes assintomáticos. Este aumento de pH pode facilitar dano de barreira, além de estar relacionado com demora na recuperação dessa estrutura cutânea.

Relação entre pH e atividade enzimática

Na descamação fisiológica a redução da espessura da barreira é suficiente para renovação celular, impedindo ao mesmo tempo a penetração de alergênicos e irritantes pelo EC. Esse equilíbrio é regulado por uma interação complexa entre proteases que degradam os corneodesmossomos e inibidores de proteases.

A importância do pH na atividade das proteases cutâneas foi demonstrada em ratos, nos quais a neutralização do pH da superfície da pele provocou rápida ativação de proteases, com consequente degradação dos corneodesmossomos, resultando em perda de barreira do EC.

Ativação de proteases na dermatite atópica

As proteases relacionadas com a descamação pertencem ao grupo KLK (proteases relacionadas com calicreína), cujo funcionamento é ótimo em pH discretamente alcalino. Aumento nos níveis de pH da superfície do EC estimula, por sua vez, a atividade das enzimas KLK, resultando em maior descamação e dano de barreira. Portanto, o nível de atividade das proteases na barreira epidérmica é um importante indicador de dano de barreira, incluindo pele sensível e DA.

Nos pacientes com DA, a expressão e o nível de atividade das proteases são mais elevados que no grupo controle, e o nível de proteases (como KLK5 e KLK14) parece se correlacionar com medidas de função de barreira: positivamente com TEWL e negativamente com hidratação cutânea. Também foi demonstrado que ratos transgênicos com expressão exagerada de KLK7 (também conhecida como SCCE – *stratum corneum chymotryptic enzyme*) desenvolviam lesões clínicas semelhantes às da DA. O aumento da SCCE acarretou ruptura prematura dos corneodesmossomos, descamação precoce dos corneócitos, afinamento do EC, disfunção de barreira, com maior penetração de irritantes e alergênicos e consequente desenvolvimento de inflamação.

Atividade enzimática e PAR-2

Outra consequência do aumento da atividade das proteases na DA seria maior ativação de uma família de receptores protease-ativados conhecida como PAR-2, relacionada com o sistema imune inato. PAR-2 é um “gatilho” desencadeador do sistema imunológico inato, capaz de mediar prurido relacionado com lesões eczematosas, enfatizando a relevância da via na DA. Sua ativação resulta em inibição da secreção de corpos lamelares e promoção da corneificação. Seu bloqueio por meio da inibição da atividade de proteases melhora a taxa de recuperação da barreira cutânea. Na literatura, tem sido sugerido que essa via poderia constituir um alvo para tratamento da DA.

Níveis reduzidos de NMF na dermatite atópica

Em parte, o pH mais elevado na DA pode estar relacionado com a redução de níveis de filagrina (Figura 51.1) e NMF nesses pacientes.

Nos pacientes com DA, uma redução dos produtos acidificantes do NMF (sigla inglesa para *natural moisturizing factor*) resulta em aumento no pH da superfície da pele. Além disso, os níveis reduzidos de filagrina e NMF resultam em capacidade reduzida de retenção de água pelos corneócitos afetando a elasticidade cutânea e resistência mecânica do EC. Com isso há maior penetração de antígenos pelos espaços deixados pelos corneócitos “murchos”.

Lipídios intercelulares e dermatite atópica

O pH também é relevante na geração e degradação das lamelas lipídicas, pois enzimas geradoras de lipídios têm seu pH ótimo ácido.

Na DA, há alteração na maturação e distribuição de grânulos lamelares, resultando em deficiência considerável de constituintes ácidos, lipídicos e enzimáticos constituintes do EC, levando à função de barreira comprometida. Além disso, um aumento na atividade da esfingomielina deacilase acarreta uma produção reduzida de ceramidas, principal componente lipídico da barreira cutânea.

O aumento de pH da superfície do EC pode induzir descamação tanto pelo aumento da atividade das proteases como por interferência na formação das lamelas lipídicas.

Alterações de barreira secundárias na dermatite atópica

Por fim, alterações secundárias podem induzir mais dano à barreira cutânea por meio de proteases secretadas por células no infiltrado inflamatório, sendo seu nível relacionado com o grau de gravidade da crise de DA.

Proteases e lipases exógenas também podem contribuir para dano de barreira na DA. Ácaros podem produzir proteases, capazes de clivar proteínas de adesão do epitélio pulmonar, induzindo inflamação. *S. aureus* pode produzir proteases que poderiam levar à quebra dos corneodesmossomos,

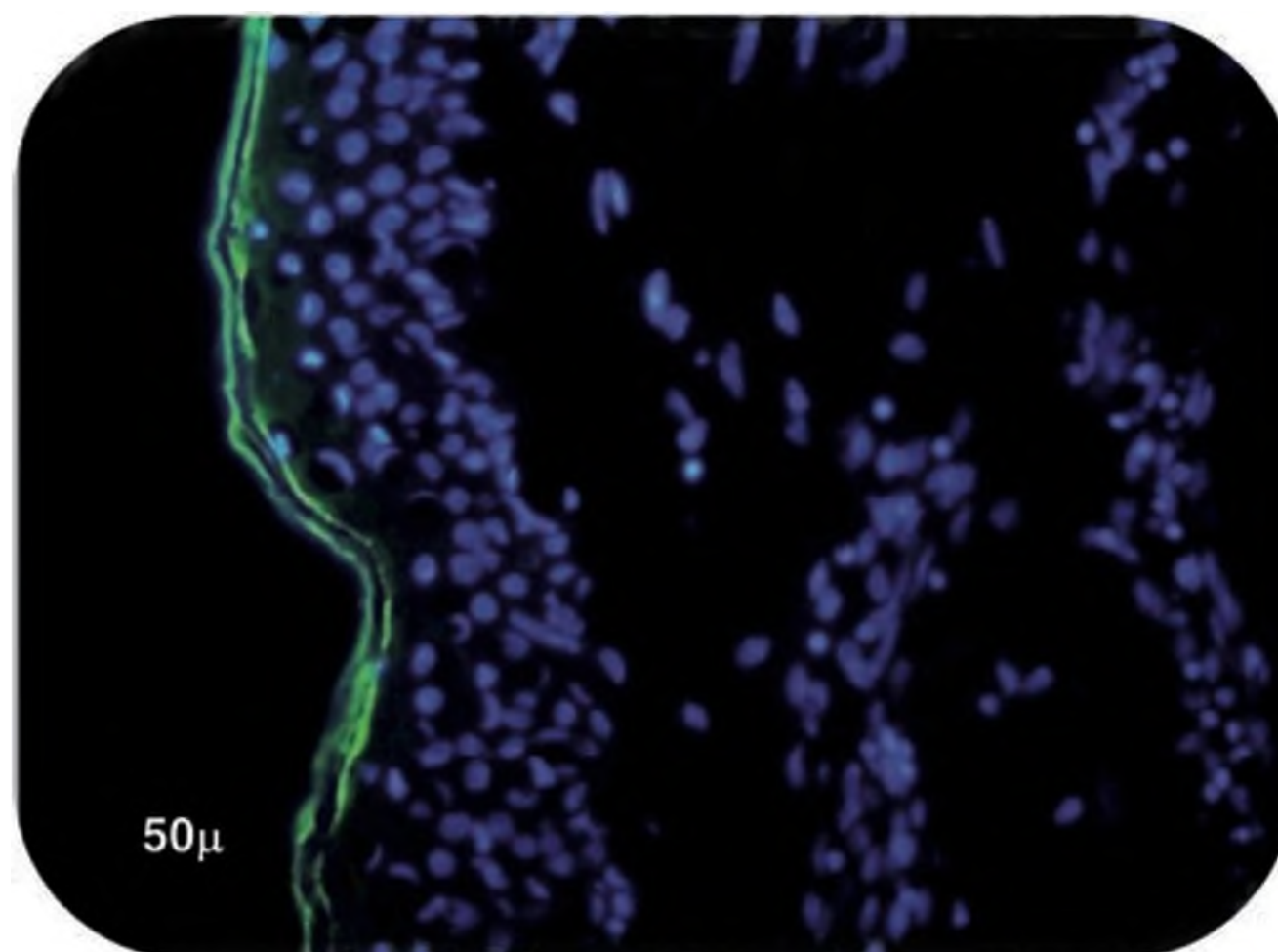


Figura 51.1 Imunofluorescência para marcação de expressão de filagrina (verde) no estrato córneo. (Cortesia: Chemyunion Química Ltda., Sorocaba/SP, Brasil.)

por meio de mecanismo semelhante à SCCE. Além disso, pode interferir na formação de lipídios lamelares com a produção de esfingosina deacilase e glicerofosfolipídios.

► Alterações genéticas que afetam a função de barreira na dermatite atópica

Diversos autores identificaram variantes nos genes reguladores da integridade da barreira epidérmica e demonstrou-se associação dessas variantes com DA.

Os fatores genéticos mais significativos associados à DA relacionam-se com mutações no gene FLG que codifica a pró-filagrina, precursor de 500 kDa da filagrina, constituindo o principal fator de risco para desenvolvimento da DA. As mutações FLG foram encontradas em 14 a 56% dos pacientes europeus com DA, dependendo do desenho do estudo e das mutações testadas.

Em 2006, Palmer *et al.* identificaram duas mutações no gene FLG, inicialmente associadas à ictiose vulgar; porém, estava também associada forte predisposição à DA. Desde então, estudos adicionais confirmaram e encontraram outras mutações nulas que predispõe à DA. Até o presente foram 20 mutações no gene FLG nas populações europeias e 17 nas asiáticas. Sergeant *et al.* (2009) encontraram forte associação entre pele seca e sensível e portadores da mutação FLG. Nemoto-Habe *et al.* (2009) demonstraram uma forte correlação entre gravidade clínica e disfunção de barreira em pacientes com DA e mutação FLG.

O gene FLG está localizado no complexo de diferenciação epidérmica, composto por genes que codificam proteínas envolvidas na diferenciação celular epidérmica. Essa região é fortemente associada a distúrbios dermatológicos, como DA e psoríase. Faz parte deste complexo o gene psoriasin (S100A7), marcador de disfunções hiperproliferativas e psoríase, que recentemente também foi associado à DA.

A associação de mutações FLG com DA torna possível explicar os níveis reduzidos de filagrina e NMF encontrados na barreira de pacientes com DA. A redução dos produtos acidificantes do NMF, por sua vez, acarreta aumento no pH da superfície da pele, tendo sido sugerido em literatura que este poderia alterar a atividade de proteases do EC, seja pelo aumento da quantidade de proteases degradatórias ativadas (pH ótimo discretamente alcalino), seja pela redução de sua inibição (pH ótimo das enzimas inibidoras é ácido), resultando em descamação precoce dos corneócitos e lesão de barreira. A mutação no gene FLG, portanto, acarretaria uma série de mudanças na função de barreira, incluindo formação dos corneócitos (redução de níveis de filagrina), forma dos corneócitos (corneócitos “murchos” por deficiência de NMF), déficit na hidratação cutânea, além de supostos efeitos sobre a descamação e as lamelas lipídicas secundárias ao aumento de pH.

Outras alterações genéticas relacionadas com DA na literatura incluem mutações nos genes que codificam proteínas de adesão constituintes dos desmossomos e proteínas de junção, relacionadas com redução da integridade de barreira.

Na prática, o que isso representa? Foi sugerido em literatura que DA seria um exemplo de interação genética e ambiental dose-dependente. A predisposição genética constituiria o marco inicial da evolução atópica, sendo que o número e

o grau de disfunção dos genes de barreira poderiam ajudar a determinar a gravidade do dano de barreira; por exemplo, uma alteração em um só gene da barreira poderia predispor a DA, porém requereria exposição a agentes ambientais, como uso inadequado de higienizadores, para a expressão a doença. Em contrapartida, mutações em vários genes de barreira poderiam por si sós desencadear dano de função de barreira e desenvolvimento de DA mais grave, sendo que fatores ambientais poderiam agravar este quadro. A alteração da barreira, por sua vez, possibilitaria penetração de alérgenos através da pele, facilitando a interação destes com células apresentadoras de antígenos e células efectoras do sistema imune.

► Higienizadores e limpadores na dermatite atópica

Em geral, os higienizadores são desenvolvidos para remover impurezas, suor, sebo e oleosidade da pele. Isso é possível por meio do uso de surfactantes ou também chamados de tensoativos que ajudam a suspender e solubilizar os resíduos e óleos, em adição ao processo de remoção de células mortas e esfoliação da pele. Apesar dos efeitos benéficos, a interação dos tensoativos com as proteínas do estrato córneo e lipídios da camada córnea pode ser deletéria para a pele, provocando eventualmente dano da barreira, manifestado como ressecamento, eritema, irritação e prurido.

O surfactante ou tensoativo é definido como um agente que reduz a tensão superficial entre um sistema de duas fases, como um sistema líquido-sólido. Os dois grupos químicos distintos na composição do surfactante, um lipofílico e um hidrofílico, tornam possível que um agente possa ser dissolvido em ambas as fases. Em resumo, o tensoativo ajuda na suspensão e solubilização dos resíduos e da oleosidade da pele (Figura 51.2).

Na dermatite atópica, como foi estudado, várias funções críticas da camada córnea estão comprometidas, refletidas por meio da descamação excessiva da pele e xerose cutânea crônica, mesmo nos períodos de remissão das crises de eczema inflamatório.

Em geral, o contato dos portadores de DA com tensoativos/surfactantes provoca o surgimento de lesões inflamatórias de pele. Esses pacientes demonstram um aumento na sensibilidade à irritação, e, com isso, considera-se alto nessa população o potencial de irritação a agentes de limpeza.

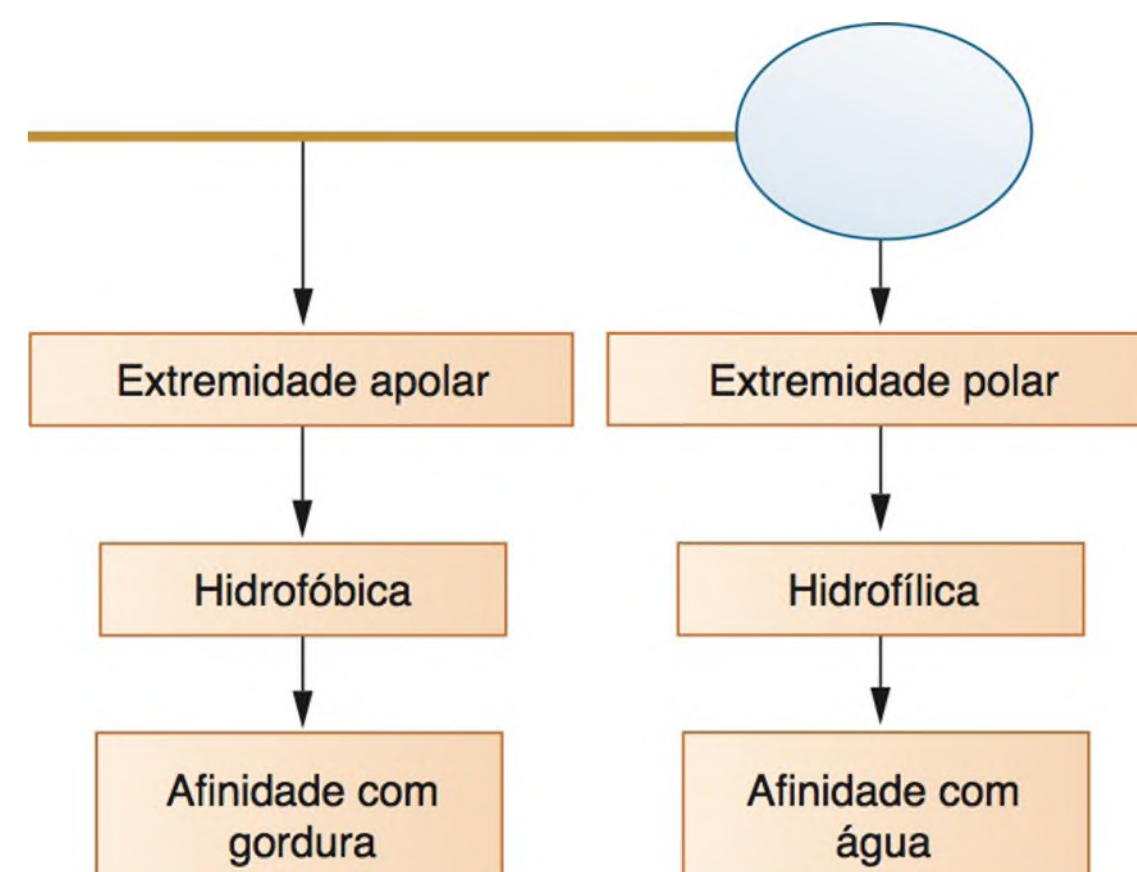


Figura 51.2 Esquema da estrutura de um tensoativo. Eles reduzem a tensão superficial da água, possibilitando que a sujeira seja removida facilmente.

A extensão desse dano em potencial é dependente da natureza dos tensoativos/surfactantes, bem como das condições de higienização e da gravidade da doença. Minimizar o dano causado pelos limpadores, sem comprometer a doença, deve ser a grande preocupação ao se pensar na higienização da pele do atópico.

■ Fatores que influenciam a suavidade dos higienizadores

Quando se fala em higienizadores em geral, dois são os principais fatores relacionados com o potencial de irritação e ressecamento: pH e o tipo de surfactante/tensoativo.

pH

O pH dos higienizadores é provavelmente o fator que mais gera polêmica em causar ressecamento, irritação e desequilíbrio na flora bacteriana da pele. O pH normal da pele é ácido, e manter esse ambiente ácido é importante para proteger a pele contra a proliferação de certos microrganismos. Estudos sugerem que higienizadores com pH alcalino, como os sabões clássicos, podem danificar a barreira cutânea, demonstrando inclusive que estes causam mais ressecamento na camada córnea do que agentes com pH neutro ou ácido. Sabendo que, nos pacientes com DA, o pH da superfície da pele já tende a ser mais elevado, sabe-se que há uma tendência maior ainda para que a barreira cutânea desses indivíduos sofra ao contato com esses agentes químicos, principalmente os de pH alcalino.

No processo de desenvolvimento de agentes de limpeza sintéticos (*syndet*), obteve-se a produção de agentes com pH ácido ou neutro, conferindo-lhes vantagens sobre os sabões com pH alcalino.

Surfactante ou tensoativo

Todos os higienizadores contêm tensoativos/surfactantes. Os sabões clássicos, por exemplo, contêm tensoativos derivados de ácidos graxos (p. ex., sebato de sódio, cocoato de sódio).

O tipo e a quantidade de surfactantes/tensoativos em um higienizador podem causar um impacto importante no potencial de ressecamento e irritação da pele.

Tipos de surfactante ou tensoativo

Existem quatro maiores tipos principais de surfactantes: aniônicos, catiônicos, anfotéricos e não iônicos.

- Tensoativos aniônicos (carga negativa): são os que apresentam maior potencial de causar irritação na pele. Encontrados nos sabões tradicionais, são representados classicamente pelo lauril sulfato de sódio. A proporção do tensoativo aniônico é um importante fator desencadeante da irritação. Os tensoativos aniônicos à base de sais de isetionato parecem ter melhor compatibilidade com a pele dentre os dessa classe de tensoativos. A associação de agentes aniônicos com outros surfactantes menos irritantes como catiônicos ou não iônicos (propilenoglicol) pode melhorar o potencial de irritação em um higienizador
- Tensoativos catiônicos (carga positiva): apresentam menor potencial de irritação
- Tensoativos anfóteros (cargas positiva e negativa conforme pH)
- Tensoativos não iônicos.

A Tabela 51.1 mostra exemplos de agentes que mais comumente representam os surfactantes nos higienizadores.

Tabela 51.1 Categoria de surfactantes/tensoativos e representação de exemplos.	
Surfactante/tensoativo	Composto representativo
Aniônico	Lauril sulfato de sódio, lauril éter sulfossuccinato de sódio, cocoil isetionato de sódio, sebato de sódio, cocoato de sódio
Catiônico	Acrilato, trietanolaminas
Anfotérico	Cocoamidopropil betaína
Não iônico	Propilenoglicol

■ Classificação dos higienizadores

Podemos dividir os higienizadores em:

► **Sabão clássico.** Limpador específico gerado pela reação química de uma gordura com um álcali, produzindo um sal de ácido graxo com propriedades detergentes.

Apresenta pH alto (9-10) e é eficiente em remover sebo, mas não o distingue dos lipídios intercelulares, o que resulta em ressecamento e irritação.

► **Combars (barras mistas ou combinadas).** Combinam sabonete alcalino e higienizadores *syndet* no mesmo produto. Apresentam pH 7-9; removem mais sebo do que lipídios intercelulares quando comparadas aos sabões tradicionais.

► **Higienizador syndet.** Higienizador composto por detergentes sintéticos conhecidos como *syndets*. O surfactante mais conhecido dessa classe é o cocoil isetionato. Apresenta pH 5,5-7; são mais suaves que os sabões em geral e ajudam a manter a integridade estrutural da pele.

► **Higienizadores lipid-free.** São agentes líquidos que não contêm gordura na sua formulação. Não removem lipídios intercelulares nem alteram o pH da pele. Melhor opção para peles secas e sensíveis e podem ser usados como demaquilantes.

► **Cremes de limpeza.** Compostos de água, óleo mineral, petrolato e ceras. Formam filme na pele, têm baixo potencial de limpeza e são excelentes para remoção de cosméticos. Pobre atividade antibacteriana.

Conforme evidenciado, os sabões clássicos geralmente ressecam e irritam a pele, podendo causar eritema e prurido, exacerbação da inflamação e ressecamento da DA.

Uma série de estudos em pacientes com dermatite atópica tem demonstrado que os higienizadores que contêm detergentes sintéticos (*syndets*) são mais suaves que os sabões tradicionais e ajudam a manter a integridade estrutural da pele. Em 2006, um estudo duplo-cego comparativo demonstrou como a escolha do higienizador pode ser importante nos pacientes com DA. Foram avaliados 50 pacientes com DA leve que foram submetidos ao uso de dois diferentes tipos de higienizadores *syndet* durante 4 semanas, mantendo-se os tratamentos em vigência para a doença. Previamente ao estudo, 70% da população avaliada fazia uso de sabões clássicos em sua rotina. Após 28 dias e mudança apenas no tipo de higienizador, ambos os grupos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do EASI (índice de gravidade e área do eczema) ($p < 0,05\%$), na avaliação clínica feita pelo investigador e na melhora na autoavaliação do paciente quanto ao ressecamento da pele, sugerindo que esses produtos interagem minimamente com proteínas e lipídios do estrato córneo.

Os higienizadores *lipid-free* também são uma opção interessante para esse grupo de pacientes, principalmente nas formas moderadas da doença e em áreas faciais. Bikowski *et al.*, em 2001, sugeriram um regime de higienização das áreas afetadas pela dermatite atópica com loções *lipid-free*, que parecem apresentar um excelente perfil de tolerabilidade nesse grupo de pacientes. Foram avaliados 57 pacientes com dermatite atópica com uso de Cetaphil loção de limpeza® e uma loção *lipid-free* símile. Os pacientes mantiveram nesse período o uso de hidrocortisona tópica nas áreas de eczema em atividade. O resultado mostrou que no grupo de Cetaphil® houve melhora mais rápida do quadro em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). O autor sugeriu melhor desempenho do Cetaphil® no potencial de hidratação do estrato córneo em virtude de sua formulação.

Em 2004, foi proposto o uso de um agente de limpeza com ureia e glicerina como emolientes combinados. A medida de corneometria e TEWL foi realizada em flexura de antebraços: 2 h, 1 h e imediatamente antes da aplicação, assim como 1, 2, 3, 4, 6 e 22 h após a aplicação e retirada dos produtos. A medida de TEWL, que era elevada no basal, passou a valores próximos ao normal após a limpeza e voltou aos valores elevados ao longo das 22 h de acompanhamento. O resultado do uso da emulsão de ureia demonstrou uma duração de efeito maior do que no grupo controle, sendo essa diferença estatisticamente significativa nas medidas entre 2 e 6 h.

Esses higienizadores sintéticos associados a hidratantes, agentes emolientes, umectantes e oclusivos podem ser comercializados na apresentação em barra ou líquida.

Os hidratantes devem sempre ser associados aos cuidados diários do paciente com dermatite atópica.

► Hidratantes

O uso correto de hidratantes é fundamental nos regimes de cuidado com a pele em praticamente todas as doenças dermatológicas, especialmente naquelas com alteração da barreira epidérmica.

A DA é uma doença crônica, com períodos de exacerbação e remissões; com isso, o seu tratamento implica alto custo financeiro, por numerosas consultas, uso de cosmecêuticos e medicamentos de prescrição em longo prazo.

Os objetivos do tratamento a curto prazo são: controle da “crise”, cicatrização da pele e controle do prurido. Já no curso da doença, deve-se procurar diminuir o número e a intensidade das “crises”.

Os hidratantes fazem parte dos cuidados básicos exigidos para a pele com DA, independentemente da gravidade da doença.

■ Importância da hidratação

A aplicação de hidratantes na pele leva a alterações tanto nas camadas superficiais como nas profundas. As características químicas e físicas peculiares de cada ingrediente determinarão o desempenho da formulação.

A hidratação possibilita que o estrato córneo fique mais maleável e distensível, evitando fissuras; entretanto, uma hidratação excessiva aumenta a permeabilidade, podendo ocorrer maceração.

O uso de hidratantes no tratamento da DA é de fundamental importância, pois:

- Aumentam a hidratação da pele

- São capazes de restaurar a barreira epidérmica e preservar a integridade da mesma
- Melhoram os sintomas e o quadro clínico da doença, reduzindo a suscetibilidade à irritação
- Aumentam a eficácia dos corticoides tópicos e apresentam um efeito poupador de corticoide
- Podem prevenir novas “crises”, pela prevenção do surgimento de um ambiente favorável à recorrência da doença.

A pele só é hidratada quando a água fica retida na derme e na epiderme como resultado de uma barreira epidérmica íntegra.

O equilíbrio entre o meio externo e o corpo acontece quando a umidade relativa do ar é aproximadamente 70%. Como na maior parte do tempo, a umidade relativa do ar gira em torno de 27 a 30%, o papel dos hidratantes é essencial na manutenção do conteúdo de água da pele.

Crems hidratantes proporcionam aporte de água diretamente para a pele proveniente da sua fase aquosa (solvente), mas não de sua fase soluta. Os lipídios contidos no creme podem também formar um filme na superfície da pele que reduz a TEWL; portanto, a água fica acumulada logo abaixo desse filme. Alguns lipídios também podem penetrar na pele danificada e influenciar a restauração da barreira epidérmica, além de diminuir a irritação induzida por surfactantes.

■ Mecanismos de hidratação

De acordo com o mecanismo de ação, as substâncias utilizadas na formulação dos hidratantes podem ser classificadas como:

- Oclusivas
- Umectantes
- Emolientes
- Restauradoras de barreira.

Os hidratantes serão discutidos no Capítulo 36.

■ Terapêutica da dermatite atópica com o uso de hidratantes

Sendo o tratamento tópico fundamental para pacientes com doenças dermatológicas, a aderência do paciente é um grande desafio no manejo de tais patologias. Sabemos que, se os hidratantes forem utilizados em quantidades muito pequenas, terão um valor limitado no tratamento.

A escolha do hidratante pode ser influenciada por condições climáticas. O uso de cremes é preferível a pomadas em condições de clima quente e úmido. Além disso, pacientes não gostam de utilizar hidratantes muito viscosos durante o dia.

Foliculite oclusiva e retenção de suor podem ser problemas quando se utilizam hidratantes muito oclusivos.

O estilo de vida do paciente também deve ser levado em consideração na escolha do produto ideal.

Conforme descrito anteriormente, a DA é uma doença primária do estrato córneo, cuja barreira está imperfeita, com deficiência de NMF e lipídios intercelulares. No tratamento e na fase de manutenção da DA, os hidratantes devem conter substâncias reparadoras de barreira.

Reparadores da barreira epidérmica | Lipídios não fisiológicos

O *petrolatum* é comumente considerado uma substância oclusiva, mas também é considerado em estudos recentes como um lipídio não fisiológico. Foi demonstrada sua capacidade de

penetrar profundamente no interstício do EC. Aplicações em peles danificadas provocam uma restauração de aproximadamente 50% da função barreira por até 8 h, porém não há efeito cumulativo.

Ainda na busca de produtos que pudessem auxiliar a terapêutica da dermatite atópica, foi desenvolvido um creme hidratante contendo N-palmitoiletanolamina (PEA). Essa substância atua mimetizando os lipídios da estrutura lamelar da barreira epidérmica. Dados de estudos conduzidos demonstram que essa substância apresenta propriedades anti-inflamatórias e antipruriginosas em razão da capacidade da PEA de se ligar aos receptores CB2, que inibem a ativação dos mastócitos. Estudos clínicos demonstraram efeitos anti-irritativos, alívio dos sinais e sintomas da doença e uma diminuição na necessidade do uso de corticosteroides tópicos.

Reparadores de barreira | Repositores de lipídios fisiológicos

Na dermatite atópica, há diminuição das ceramidas na barreira e a razão ceramidas/colesterol está significativamente reduzida. Desse modo, uma possibilidade de intervenção terapêutica é o efeito mais específico nas bicamadas lipídicas intercelulares pela reposição de lipídios deficientes. Os lipídios fisiológicos atravessam o estrato córneo e, após serem absorvidos pelos corneócitos, são incorporados nos corpos lamelares em formação. Posteriormente, esses lipídios são depositados no interstício do estrato córneo. Hidratantes que contêm grânulos de lipídios fisiológicos (ceramidas, colesterol e ácidos graxos) têm sido desenvolvidos. Esses grânulos contêm múltiplas estruturas lamelares; com isso, espera-se que eles tenham uma afinidade superior na pele e aumentem o efeito hidratante.

Estudos recentes demonstraram que essa mistura de três lipídios-chave composta de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, com predomínio de ceramidas na proporção 3:1:1, acelera o reparo da barreira. Isso diminui a gravidade da doença quando usados em monoterapia e também na combinação com o uso de corticosteroides tópicos.

Foi demonstrado também que o uso de corticosteroides tópicos inibe a síntese de colesterol epidérmico, ácidos graxos e ceramidas em mais de 50%. Portanto, é fundamental que se utilizem emolientes com alvo específico na síntese de lipídios para aliviar esse efeito colateral do corticosteroide tópico na barreira epidérmica.

É importante considerar que a principal abordagem terapêutica da DA se dá por meio do uso de corticosteroides tópicos. Entretanto, o uso desses medicamentos poderá cursar com uma série de efeitos colaterais indesejáveis. Com isso, a procura por alternativas terapêuticas que diminuam ou eliminem o uso do corticosteroide tópico tem sido constante.

Um estudo realizado com 86 crianças portadoras de dermatite atópica demonstrou que o uso de um hidratante que contém óleo de girassol a 2% teve como principal efeito evitar

o uso de corticoide tópico. Além disso, houve uma melhora na liquenificação, escoriação e na qualidade de vida das crianças e seus pais. Este óleo de girassol consiste principalmente em triglicerídios (ácido oleico e linoleico) e em uma menor proporção de fitoesteróis e vitamina E.

Outro estudo controlado e randomizado quantificou uma diminuição no consumo de corticosteroides de alta potência em pacientes com DA moderada a grave após 6 semanas de uso de um hidratante contendo extrato de aveia quando comparado ao grupo controle. O efeito poupador de corticoide pode ser explicado pelo fato de que o uso do hidratante melhora a qualidade da barreira epidérmica; isso limitaria a penetração de agentes ambientais irritantes e alergênicos que desencadeariam os mecanismos inflamatórios.

Diversos estudos realizados com uso de hidratantes reparadores de barreira demonstram efeito poupador de corticoide.

► Conclusão

Há sugestões práticas para o uso de emolientes e higienizadores na dermatite atópica, o que nos força a estabelecer regras práticas que sejam padronizadas como o mais adequado para a maioria dos pacientes (Tabela 51.2).

O tratamento da dermatite atópica deve ser embasado, antes de tudo, na avaliação da história inicial, na extensão e gravidade da doença, incluindo o impacto psicológico no paciente e nos familiares.

Consensos e algoritmos publicados sobre dermatite atópica são unânimes em estimular o uso de hidratantes e os cuidados com hábitos de higiene e tipo de higienizadores, pois estes podem vir a funcionar como um gatilho para o processo inflamatório.

O ideal é usar um higienizador hidratante, de preferência os que contêm detergentes sintéticos (*syndets*) ou higienizadores *lipid-free*.

Deve-se evitar o uso de higienizadores antibacterianos, pois não há evidências de que tenham efeito benéfico na descolonização da flora do atópico, e alguns artigos sugerem risco de indução de resistência bacteriana.

Produtos infantis não necessariamente demonstram vantagens sobre outros produtos.

A hidratação deve ser feita logo após o banho e repetida de preferência a cada 6 h no paciente atópico.

Há fortes evidências de que os hidratantes são agentes de primeira linha muito efetivos no tratamento da DA e podem agir como poupadores de corticoide.

Os veículos em creme promovem maior melhora na função de barreira que as loções.

Tabela 51.2 Orientações gerais para a abordagem da pele com DA.

Crianças até 3 anos	Crianças > 3 anos até a puberdade	Adultos jovens	Pele madura
Limpeza: higienizadores suaves (<i>syndet</i>) para o banho e/ou loções <i>lipid-free</i> para face e área das fraldas	Limpeza: higienizadores suaves (<i>syndet</i>) e/ou loções <i>lipid-free</i> para a face	Limpeza: loções <i>lipid-free</i> para mulheres + higienizadores suaves (<i>syndet</i>) para homens (melhor aceitação)	Limpeza: loções <i>lipid-free</i>
Hidratação: hidratantes, de preferência, repositores de lipídios fisiológicos em creme ou loção	Hidratação: hidratantes, de preferência, repositores de lipídios fisiológicos em creme ou loção	Hidratação: hidratantes, de preferência, repositores de lipídios fisiológicos. À noite, priorizar veículos mais viscosos	Hidratação: hidratantes, de preferência, repositores de lipídios fisiológicos. Priorizar veículos mais viscosos na face à noite

► Bibliografia

- Amichai B, Grunwald MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy in AD of liquid soap containing 12% ammonium lactate and 20% urea. *Clin and Exper Dermatol.* 2009;34:602-4.
- Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramannyan K *et al.* Cleansing without compromise: Impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther.* 2004;17:16-25.
- Ananthapadmanabhan KP, Subramannyan K, Rattinger GB. Moisturizing cleansers. In: Leyden J, Rawlings AV. *Skin moisturization.* Marcel Dekker, 2002:405-32.
- Anderson DS. The acid-based balance of the skin. *Br J Dermatol.* 1951;63:283-96.
- Baranda L, Gonzalez-Amaro R, Torres-Alvarez B *et al.* Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. *Intern J Dermatol.* 2002;41:494-99.
- Bikowski J. The use of therapeutic moisturizers in various dermatologic disorders. *Cutis.* 2001 Dec;68(Suppl 5):3-11.
- Bikowski J. The use of cleansers as therapeutic concomitants in various dermatologic disorders. *Cutis.* 2001; 66:12-8.
- Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: a current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol.* 2009;129:543-52.
- Caubet C, Jonca N, Brattsand M, Guerrin M, Bernard D, Schmidt R *et al.* Degradation of corneodesmosomes protein by two serine proteases of the kallikrein family SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1235-44.
- Chamlin SL *et al.* Ceramid-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):198-208.
- Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10 Suppl. 1:13-17.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A *et al.* New perspectives on the epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:3-21.
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Manar M, MacGowan A, Duff GW *et al.* Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1892-908.
- Costa A. Hidratação cutânea. *RBM Rev Bras Med.* 2009;66 (Ed. Esp. Dermatologia): 15-21.
- Draelos Z. Concepts in skin care maintenance. *Cutis.* 2005;76 (suppl 6):19-25.
- Eberlein B, Eicke C, Reinhardt H-W, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (AT-OPA study). *JEADV.* 2008;22:73-82.
- Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA *et al.* Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1088-95.
- Elias PM. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):xxxvi-xxxix.
- Elias PM. Barrier atopic therapy for atopic dermatitis: corrective lipidic biochemical therapy. *Expert Rev Dermatol.* 2008; 3(4):441-52.
- Elias PM. Lipídios fisiológicos no reparo da barreira cutânea. In: Draelos ZD. *Cosméticos.* Elsevier, 2009:79-86.
- Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatosis. *Am J Contact Dermatol.* 1999;10:119-26.
- Ellis C, Luger TA *et al.* International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II*): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol.* 2003;148(63):3-10.
- Ghadially R, Reed JT, Elias PM. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1996;107:558-64.
- Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J *et al.* The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *J Invest Dermatol.* 2009;129:641-9.
- Grimalt R, Ménégaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: A randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214:61-7.
- Hachem JB, Crumrine D, Fluhr J *et al.* pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121:345-53.
- Hansson L, Backman A, Ny A *et al.* Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice: a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;118:444-9.
- Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima Y, Imokawa G. High expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:406-13.
- Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:441-9.
- Hölze E, Plewig G. Effects of dermatitis, stripping and steroids on the morphology of corneocytes. A new bioassay. *J Invest Dermatol.* 1977;68: 350-6.
- Irvine AD. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:504-7.
- Jonhson A. cosméticos: Função e a barreira cutânea. In: Draelos ZD. *Cosméticos.* Elsevier, 2009:9-17.
- Jung-IM NA *et al.* A new moisturizer containing physiologic lipid granules alleviates atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2010; 21:23-27.
- Kashibuchi N, Hirai Y, O'goshi K, Tagami H. Three dimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: morphological change related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Res Technol.* 2002;8:203-11.
- Kao JS *et al.* Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2003; 120:456-464.
- Kircik L. A nonsteroidal lamellar matrix cream containing palmitoylethanolamide for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2010; 9 (4): 334-338.
- Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:860-76.
- Lodén M. Do moisturizers work? *J Cosmet Dermatol.* 2003 Jul;2 (3 a 4):141-9.
- Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771-88.
- Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *JEADV.* 2005;19:672-688.
- Lodén M, Anderson A-C, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). *British Journal of Dermatology.* 1999;140:264-7.
- Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121:231-41.
- Mecheleidt O, Kaiser HV, Sankoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:166-73.
- Melnik B, Hollman J, Erler E, Verhoeven B, Plewig G. Microanalytical thin layer chromatography of all major stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol.* 1989;92:231-4.
- Msika *et al.* New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatric Dermatology.* 2008; 25 (6): 606-612.
- Nemoto-Habe I, Akyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WI, Shimizu H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 2009;129:682-9.
- O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:689-93.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
- Rawlings AV, Harding CR. Moisturizations and skin barrier function. *Dermatologic therapy.* 2004;17:43-8.
- Rudolf R, Kownatzki E. Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis.* 2004;50:354-58.
- Sergeant A, Campbell LE, Hull PR, Porter M, Palmer CM, Smith FJ *et al.* Heterozygous null alleles in filaggrin contribute to clinical dry skin in young adults and the elderly. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1042-5.
- Solodkin G, Chaudhari U, Subramannyan K *et al.* Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant-based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2006;77:317-24.
- Subramannyan K. Role of mild cleansing in the management of patient skin. *Dermatol Ther.* 2004;17:26-34.
- Werner Y, Linberg M. transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1985;65:102-5.
- Wirén K *et al.* Treatment with barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *JEADV.* 2009;23:1267-72.
- Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H. Number of cell layers of the stratum corneum in the normal skin-relationship to the anatomical location on the body, age, sex, and physical parameters. *Arch Dermatol Res.* 1999;291:555-9.

52

Estrias de Distensão

Rosemarie Mazzuco

Taciana Dal’Forno Dini

- Introdução, 520
- Bases fisiológicas e histológicas das estrias, 520
- Cosmecêuticos, 522
- Conclusão, 524
- Bibliografia, 525

► Introdução

Estrias de distensão (ou estrias atroficas) são lesões cutâneas visíveis, que se formam em áreas afetadas por dano da derme por intensa e/ou rápida distensão.

Não existe uma causa isolada para o surgimento das estrias, mas, sim, uma combinação de fatores, como estiramento mecânico da pele, hereditariedade e influência hormonal. A desidratação cutânea também contribui para a formação e o agravamento das estrias. Tais fatores podem ocorrer em diversos estados fisiológicos, incluindo puberdade, gestação, crescimento estatural, ganho de peso, obesidade e aumento rápido de massa muscular. Outras condições, como síndrome de Cushing, síndrome de Marfan, diabetes, tuberculose e lúpus eritematoso, têm sido relacionadas com o aparecimento de estrias, assim como tratamentos com altas doses de corticosteroides, por via tópica ou oral. São também comuns os casos de surgimento de estrias nas mamas após colocação de prótese mamária.

Observações morfológicas e estudos moleculares na pele afetada por estrias mostram perda da capacidade cutânea em sintetizar fibroblastos, anormalidades no tecido conectivo e significativo decréscimo na quantidade de colágeno e fibras de elastina e fibrilina, em comparação à pele normal.

As estrias ocorrem em ambos os sexos, porém são muito mais frequentes nas mulheres e representam uma condição inestética com resultados terapêuticos pouco satisfatórios em grande parte dos casos. Apesar da alta prevalência, do impacto psicológico nos pacientes e da dificuldade de tratamento, as estrias ainda são alvo de poucos estudos científicos.

O objetivo deste capítulo é abordar o uso dos agentes cosmecéticos para a prevenção e o tratamento das estrias de distensão.

► Bases fisiológicas e histológicas das estrias

Os fatores desencadeantes das estrias ainda são pouco entendidos. Muitos autores acreditam que o seu surgimento esteja associado à ruptura do tecido conectivo por estresse, mas outros não concordam. Foi sugerido também que as estrias se desenvolvem mais facilmente na pele que apresenta porção significativa de colágeno com ligação cruzada mais consistente, uma vez que elas ocorrem no início da vida adulta. Muitos fatores, incluindo hormônios e, particularmente, corticosteroides, estresse mecânico e predisposição genética, exercem papel importante no surgimento das estrias. A Tabela 52.1 resume as diferentes causas referidas na literatura que estão relacionadas com o desenvolvimento das estrias.

Estrias gravídicas decorrem de uma combinação de fatores hormonais (p. ex., os hormônios adrenocorticais, o estrógeno e a relaxina) associados ao estresse do tecido conectivo em função do aumento de tamanho em diversas áreas do corpo. Uma análise observacional de 324 primíparas revelou estrias em 52% dos casos e concluiu que o fator de risco mais significativo é a baixa idade materna. Outro estudo avaliou os fatores de risco para o desenvolvimento de estrias em 112 primíparas e mostrou que as mulheres que desenvolveram estrias eram significativamente mais jovens e ganharam mais peso durante

Tabela 52.1 Causas de desenvolvimento das estrias.

Infecção, levando à liberação de uma toxina (<i>striatoxin</i>), a qual danifica os tecidos por toxicidade microbiana
Efeito mecânico do estiramento, o qual acarreta ruptura do tecido conectivo (gestação, obesidade, aumento da massa muscular)
Crescimento normal da adolescência ou estirão puberal
Aumento dos níveis dos hormônios esteroides; síndrome de Cushing; terapia esteroide local ou sistêmica, com efeito catabólico sobre os fibroblastos
Fatores genéticos (ausência de estrias na gravidez em pessoas com síndrome de Ehlers-Danlos e sua presença como um dos critérios menores de diagnóstico de síndrome de Marfan sugerem um importante elemento genético)
Estados de imunossupressão associados ao uso de medicamentos hipertensivos na gestação, HIV ou doenças como a tuberculose e o tifo
Doença hepática crônica

a gestação. De acordo com Osman *et al.* (2007), estrias moderadas e graves estão associadas a: pouca idade materna, alto peso do bebê ao nascer, idade gestacional mais avançada ao nascimento e história familiar de estrias.

A importância dos fatores genéticos em determinar a suscetibilidade ao desenvolvimento das estrias é enfatizada pela sua ocorrência na síndrome de Marfan. Além disso, estudos genéticos recentes sugerem que há diminuição no metabolismo dos fibroblastos nos portadores de estrias de distensão, resultando em diminuição na expressão gênica de colágeno, elastina e fibronectina desses indivíduos.

Um estudo quantificou receptores de estrógeno, andrógeno e glicocorticoides, concluindo que regiões que sofrem grande estiramento mecânico da pele podem expressar maior atividade dos receptores hormonais, que, por sua vez, podem influenciar o metabolismo da matriz extracelular, causando a formação de estrias.

Histologicamente, as estrias, a princípio, apresentam fibras elásticas adelgaçadas e bandas de colágeno alongadas e alinhadas paralelamente à superfície da pele, no terço superior da derme reticular, além de um infiltrado linfocítico perivascular profundo e superficial. Com o passar do tempo, as fibras elásticas afinam-se mais, fragmentam-se, diminuem em número e adquirem posição longitudinal. As fibras colágenas apresentam-se espessadas e em disposição longitudinal à superfície, diferentemente das fibras colágenas da pele normal, que têm disposição multidirecional. Tais alterações diminuem a espessura dérmica, e há perda de colágeno e elastina. Na epiderme, observa-se um padrão de atrofia, fragilidade e retificação das cristas epiteliais, semelhante ao encontrado em cicatrizes cutâneas.

■ Manifestações clínicas

As estrias ocorrem em áreas nas quais a resistência da pele está diminuída e há grande acúmulo de tecido adiposo. Em geral, são múltiplas e linearmente bem definidas. Nas mulheres, ocorrem predominantemente nas mamas e em algumas áreas também afetadas pela celulite, como flancos, nádegas e abdome, com pico de incidência na adolescência (Figura 52.1). Podem acometer até 90% das gestantes e, nesses casos, são comuns ao longo do abdome e das mamas, mas podem também surgir nos flancos, nas nádegas, coxas e pernas, associadas ou não a hiperpigmentação (Figura 52.2). Nos homens, ocorrem mais frequentemente na parte inferior do dorso e na parte alta das coxas (Figura 52.3). Podem também



Figura 52.1 Estrias recentes em mama de adolescente – uma das localizações mais comuns nessa faixa etária. Observe o importante componente vascular.



Figura 52.2 Estrias gravídicas associadas a hiperpigmentação.



Figura 52.3 Estrias mistas no dorso de adolescente do sexo masculino.

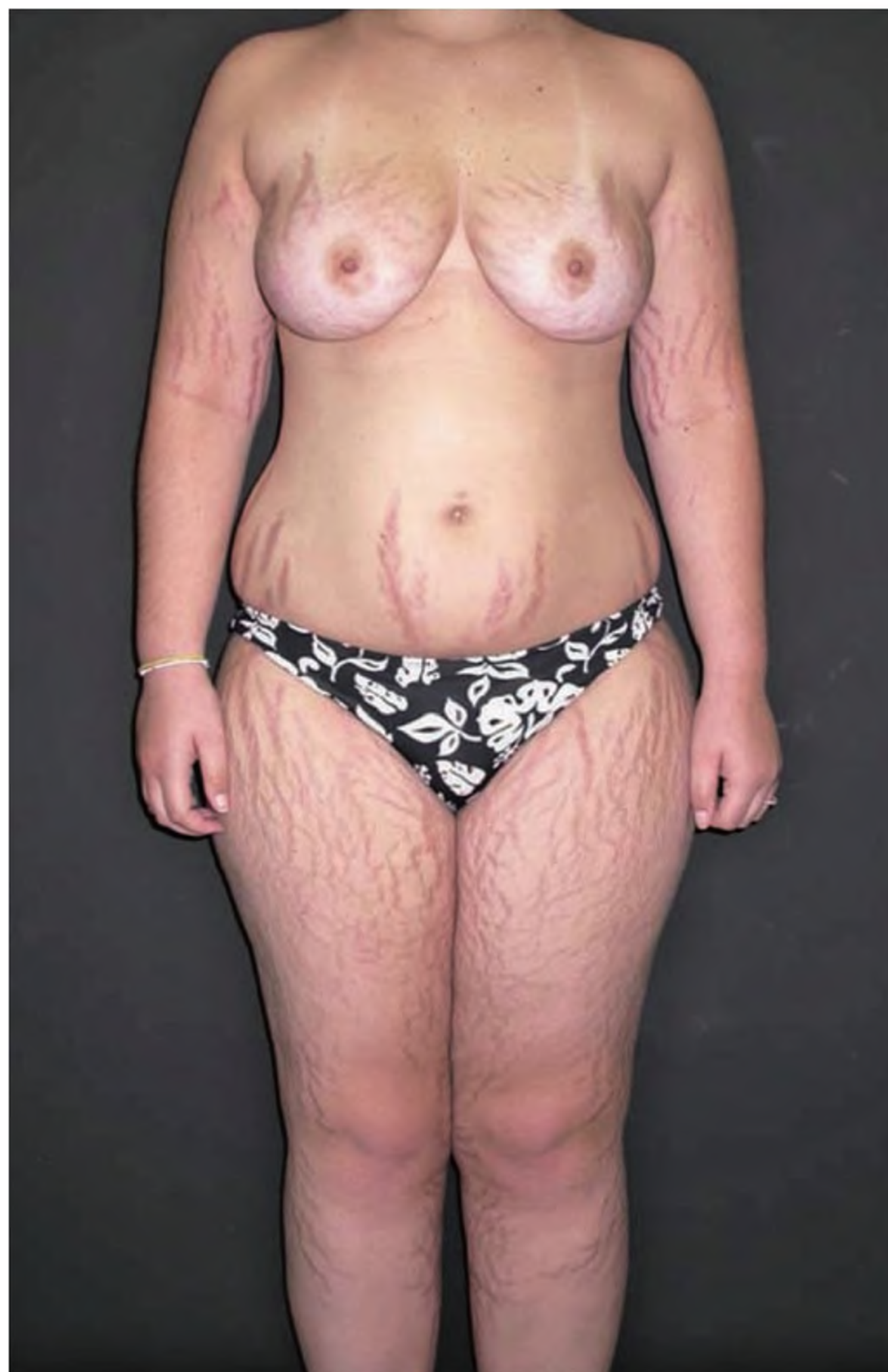


Figura 52.4 Estrias largas, decorrentes de uso de corticosteroide sistêmico em paciente de 21 anos. Observe a extensão das lesões e o acometimento de áreas atípicas, como a superfície de extensão dos braços e das pernas.

se desenvolver na área dos ombros em homens jovens que praticam musculação, quando sua massa muscular aumenta rapidamente.

As estrias associadas ao uso de corticoides sistêmicos ou à síndrome de Cushing são geralmente mais largas e violáceas, amplamente distribuídas e podem atingir áreas atípicas (Figura 52.4).

A coloração das estrias depende da combinação do componente microvascular e do tamanho e da atividade dos melanócitos. Em pacientes de fotótipo mais alto, as estrias recentes costumam ser hiperocrômicas.

Na fase inicial, as estrias são chamadas rubras ou recentes, pois apresentam coloração que varia do vermelho ao violáceo, em linhas elevadas que podem ser levemente pruríticas, com as alterações inflamatórias clinicamente visíveis. Ao longo do tempo, sua cor torna-se branco-nacarada, e a superfície fica atrófica, levemente enrugada, como cicatrizes cutâneas (Figura 52.5). Nessa fase, são chamadas de estrias albas ou antigas.

Tanto do ponto de vista clínico quanto histológico não existem diferenças significativas entre as estrias de diferentes etiologias ou localização ou entre os diferentes gêneros ou faixas etárias. Basicamente, elas diferem conforme o tempo de



Figura 52.5 Estrias antigas. Observe o aspecto nacarado e enrugado, clinicamente semelhante ao aspecto de qualquer cicatriz.

evolução e a aparência clínica. Dessa maneira, para propósitos clínicos, histológicos e terapêuticos, as autoras desta obra sugerem uma classificação com base no tempo de evolução, no tamanho (largura) e no relevo das estrias (Tabela 52.2).

► **Cosmecêuticos**

O tratamento das estrias visa estimular a neocolagênese e a reestruturação epidérmica. Na prática clínica, constitui um desafio ao dermatologista e requer persistência e disciplina do paciente.

O sucesso no tratamento de estrias recentes é maior em comparação com as estrias antigas. Os protocolos atuais de tratamento incluem, além de tratamentos tópicos, procedimentos como *peelings* químicos, mesoterapia, dermoabrasão, *Subcision*®, luz intensa pulsada, *lasers* e fototermólise fracionada.

Produtos cosmecêuticos podem ser utilizados como tratamento tópico de maneira adjunta a esses procedimentos ou, eventualmente, como primeira opção terapêutica para estrias recentes. Estes agem principalmente na manutenção da hidratação cutânea, prevenindo o agravamento e o surgimento de novas estrias. Além disso, alguns dos ativos cosmecêuticos têm a capacidade de estimular a produção de colágeno e de

componentes da matriz extracelular na derme, além de prevenir a instalação da atrofia epidérmica em estrias recentes.

A formulação adequada do veículo é fundamental para que o ativo cosmecêutico seja disponibilizado de maneira eficaz no local de ação. É importante entender a facilidade com que um ativo pode se difundir no veículo selecionado e sua solubilidade relativa na superfície da pele. Ativos emolientes oleosos, por exemplo, podem ajudar a reduzir o atrito entre as superfícies da pele e entre a pele e a roupa.

As formulações cosmecêuticas podem incluir veículos promotores da permeação cutânea (*skin enhancers*), os quais podem ser químicos ou físicos, ou ainda sistemas transdérmicos e vesiculares. Promotores químicos como os solventes comuns (água, álcool e metilalquilsulfóxido) ou surfactantes causam modificações na estrutura da camada bilipídica e alteração no coeficiente de partição do veículo na pele. Promotores físicos, como massagem, eletroporação e iontoforese, são úteis para moléculas iônicas, ativos com alto peso molecular e substâncias de baixa potência. Sistemas vesiculares ou carreadores coloidais como lipossomos, nanoemulsões e nanopartículas veiculados ao ativo aumentam seu poder de solubilidade. Todos esses promotores melhoram a absorção do ativo pela pele e, conseqüentemente, aumentam a profundidade de ação do mesmo, o que é muito útil no caso das estrias, nas quais há necessidade de se tratar, além da epiderme, a derme superficial e profunda.

■ **Hidratantes (ativos emolientes)**

Os ativos emolientes agem na recuperação e manutenção da hidratação, ou seja, suplementam a pele com substâncias naturalmente presentes no manto hidrolipídico, o que poderia retardar a atrofia cutânea e, conseqüentemente, o surgimento de novas estrias. Contudo, a fundamentação científica para tal propriedade é escassa.

A Tabela 52.3 apresenta uma relação de substâncias químicas utilizadas no desenvolvimento de hidratantes fisiológicos.

A aplicação de óleos naturais sobre a pele, como manteiga de cacau, óleo de amêndoas doces, óleo de oliva, óleo de abacate e óleo de rícino, tem a intenção única de manter a pele mais hidratada e macia. Apesar de sua ampla utilização e divulgação, não há evidência científica de qualquer eficácia no tratamento e na prevenção das estrias.

Um estudo placebo-controlado avaliou o efeito de um produto tópico contendo manteiga de cacau (*Theobroma cacao*) na prevenção do surgimento de estrias em 175 gestantes primíparas. A análise dos dados não mostrou diferença entre o produto e o placebo no surgimento ou gravidade das estrias no abdome, nas mamas ou coxas.

Tabela 52.2 Classificação das estrias sugerida.		
Segundo o tempo de evolução	Segundo o tamanho	Segundo o relevo
Recentes: estrias eritematosas, violáceas ou hiperpigmentadas, com até 1 ano de evolução	Finas ou estreitas: estrias que medem até 5 mm de largura	Atróficas: estrias com relevo deprimido em relação à superfície cutânea
Antigas: estrias branco-nacaradas, brilhantes, ou estrias com mais de 1 ano de evolução	Largas: estrias com mais de 5 mm de largura	Hipertróficas: estrias com relevo elevado em relação à superfície cutânea
Mistas: estrias antigas, com bordas eritematosas ou violáceas, por agravamento recente	—	Planas: sem alterações de relevo

Adaptada de Hexsel, 2001.

Tabela 52.3 Principais substâncias utilizadas no desenvolvimento de hidratantes fisiológicos.

Esqualenos
Fosfolípidios (lecitina da soja)
Colesterol
Ureia
Lactatos
Ceramidas
Ácidos graxos (oleico, linoleico e linolênico)
Triglicerídios

Outro estudo que avaliou o uso do óleo de oliva como agente preventivo de estrias durante o terceiro trimestre gestacional mostrou que 40% das mulheres que utilizaram esse ativo desenvolveram estrias contra 50% das mulheres que utilizaram o tópico controle. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu o tratamento e o controle.

■ Ácido hialurônico

O ácido hialurônico é um biopolímero formado pelo ácido glicurônico e a N-acetilglicosamina, sendo um componente natural da derme. Aplicado topicamente, uma de suas ações está relacionada com o estímulo da atividade dos fibroblastos e com a produção de colágeno.

Foi realizado um estudo placebo-controlado que visou demonstrar a eficácia e a segurança de um creme composto principalmente de ácido hialurônico (mas que incluía também alantoína, ácido retinoico, α -tocoferol e dexapantenol) em 60 gestantes. Três pacientes do grupo que usou o creme e 21 do grupo-controle desenvolveram estrias. Os autores concluíram que massagens com esse produto durante a gravidez determinaram menor risco de surgimento de estrias. Infelizmente, não há como saber o real efeito do ácido hialurônico nesse estudo, em função da sua associação com outros ativos.

■ Centella asiatica

Dentre os possíveis efeitos da planta medicinal *Centella asiatica* para uso tópico, destacam-se o estímulo à atividade dos fibroblastos e um efeito antagônico aos glicocorticoides.

Um estudo placebo-controlado mostrou que massagens com um creme contendo extrato de *Centella asiatica*, α -tocoferol, colágeno e elastina hidrolisados estariam associadas à menor incidência de estrias durante a gestação, principalmente em mulheres com história prévia de estrias em gestações anteriores. Novamente, não há como se afirmar, com base nesse estudo, qual o real efeito do uso isolado da *Centella asiatica*.

■ Tretinoína

Produtos para uso tópico que estimulam a neocolagênese, aumentando as fibras novas não danificadas e diminuindo a produção de metaloproteinases, podem ser úteis para melhorar o aspecto clínico das estrias já instaladas. Os retinoides, além de inúmeros efeitos na epiderme e derme humanas, são os agentes tópicos que estimulam a neocolagênese com maior evidência científica.

Tretinoína ou ácido retinoico (forma oxidada da vitamina A) é o ativo retinoide mais conhecido e estudado. Entretanto, os resultados na literatura são controversos quando se trata do seu uso em estrias.

Elson (1990) avaliou 20 mulheres com estrias recentes e antigas de diversas causas, que foram tratadas com ácido retinoico 0,1%. Dezesesseis completaram o estudo e, destas, 15 apresentaram melhora clínica. Outro estudo, de Rangel *et al.* (2001), que também utilizou ácido retinoico 0,1%, avaliou os seus efeitos em estrias recentes abdominais que surgiram durante a gestação. Nesse estudo multicêntrico aberto e prospectivo, foi observada melhora considerável em todas as estrias após 3 meses, com redução média de 20% no comprimento das estrias avaliadas. Efeitos colaterais como eritema e descamação ocorreram em 11 das pacientes. Foram avaliados 34 pacientes que usaram tretinoína 0,1% ou placebo durante 6 meses no tratamento de estrias recentes. As avaliações clínicas detectaram diminuição na média do comprimento e largura de 14 e 8%, respectivamente, para o grupo tratamento em comparação com aumento de 10 e 24% nos pacientes que receberam placebo.

Em relação à concentração eficaz do ácido retinoico, o estudo de Pribanich *et al.* (1994) mostrou que este agente usado em concentração menor (0,025%) não promoveu melhora em estrias recentes. No entanto, outro estudo que avaliou a permeação cutânea do ácido retinoico *in vivo*, por meio das medidas dos níveis da enzima citocromo P450 dependente de ácido retinoico 5-hidroxilase (CP450-RAH), concluiu que, na concentração de 0,025% de ácido retinoico, a atividade dessa enzima aumentou significativamente. De acordo com esses dados, parece que a concentração para adequada permeação do ácido retinoico seria de, no mínimo, 0,025%, apesar de essa ser provavelmente uma concentração insuficiente para causar algum efeito terapêutico nas estrias.

Se, por um lado, a melhora da aparência clínica das estrias recentes com uso tópico da tretinoína 0,1% está bem estabelecida, por outro, parece não ser efetivo para o tratamento de estrias antigas. Por ser uma substância contraindicada na gestação e na lactação, não é indicada para prevenção e tratamento clínico precoce de estrias grávidas.

Um estudo ainda não publicado de Hexsel *et al.* avaliou um creme contendo tretinoína 0,05% em comparação com a dermoabrasão superficial em estrias recentes. A Figura 52.6 mostra resultados de uma paciente de 18 anos, randomizada para uso do creme de tretinoína 0,05% na avaliação basal e 15 dias após 16 semanas de tratamento.

■ Alfa-hidroxiácidos

Os alfa-hidroxiácidos (AHA) são encontrados naturalmente em frutas, na cana-de-açúcar e no iogurte. Dentro desse grupo, os mais citados são os ácidos glicólico, láctico, málico, tartárico e cítrico. Além desses, existem outros AHA, como o ácido glicérico (ácido di-hidroxipropiônico), o ácido tartrônico (ácido hidroxipropanodioico), o ácido ascórbico, o ácido glucônico, o ácido mandélico e o ácido benzílico. Os AHA mais utilizados em cosmeceuticos para tratamento das estrias são o ácido glicólico e o ácido ascórbico.

O uso prolongado de ácido glicólico reflete em melhora da textura da pele. Essa propriedade pode ser parcialmente explicada por sua capacidade de induzir síntese dérmica de ácido hialurônico e de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos, resultando em melhor hidratação e espessura dessa camada. Estrias



Figura 52.6 Aspecto das estrias recentes em paciente de 18 anos antes e 15 dias depois do tratamento com creme de tretinoína 0,05% por 16 semanas. (Cortesia da Dra. Dóris Hexsel, Porto Alegre, RS, Brasil.)

recentes costumam apresentar algum grau de melhora clínica quando tratadas por longos períodos com ácido glicólico.

Um estudo sobre estrias antigas testou dois regimes de tratamento em 10 pacientes com fotótipos de I a V. Um grupo de pacientes aplicou ácido glicólico 20% e ácido retinoico 0,05% associados na mesma formulação, e outro grupo aplicou uma formulação de ácido glicólico 20% e ácido L-ascórbico 10%, diariamente, por 12 semanas. Ambos os regimes de tratamento melhoraram a aparência das estrias com mínimo efeito irritativo sobre a pele. Esse estudo também concluiu, por meio de exame histológico de biopsia das áreas tratadas, que a combinação de ácido glicólico 20% e ácido retinoico 0,05% aumentou a quantidade de elastina entre a derme reticular e a papilar e que ambos os regimes melhoraram a atrofia epidérmica.

Em formulações apropriadas, o ácido ascórbico (vitamina C) tópico também apresenta a propriedade de promover a síntese de colágeno, pois atua como um cofator essencial para as enzimas lisil-hidroxilase e prolil-hidroxilase, ambas necessárias para a biossíntese de colágeno dos tipos I e III. No tratamento das estrias, o efeito sinérgico entre o ácido ascórbico e o ácido glicólico faz com que sua associação na mesma fórmula seja bastante interessante.

■ Extrato de trigo (*Triticum vulgare*)

O extrato de trigo apresenta propriedades antioxidantes e age na reepitelização cutânea. Além disso, estimula a migração leucocitária e ativa a síntese e o movimento de fibroblastos, além de aumentar a síntese de glicosaminoglicanos e decarboxilase.

Em um único estudo publicado o *Triticum vulgare* foi usado por 12 pacientes com estrias gravídicas, enquanto outras 10 aplicaram *petrolatum* como controle. Quarenta e cinco por cento das pacientes obtiveram resposta acentuada, 36,3% resposta moderada e 18,1% alguma resposta ao tratamento.

■ Outros cosmeceuticos

Centenas de produtos tópicos com um ou vários ativos estão disponíveis no mercado visando à prevenção e ao tratamento das estrias; porém, a eficácia potencial de quase todos

esses produtos não foi submetida a avaliações clínicas em estudos científicos.

Alguns desses ativos são citados na literatura; contudo, sua composição exata não foi disponibilizada. Eles são apresentados como “complexos”, com nomes comerciais patenteados. Se, por um lado, isso mantém o sigilo industrial sobre a composição do produto, por outro, dificulta sua classificação e uma abordagem sobre o seu mecanismo de ação.

Um produto tópico com um “complexo” de ativos foi elaborado para uso associado a microdermoabrasão. A avaliação clínica de 29 mulheres com estrias antigas no abdome ou nas coxas que realizaram o estudo de 12 semanas mostrou 39% de melhora com microdermoabrasão apenas e 44% de melhora com a associação desse agente tópico.

Draeos *et al.* (2010) avaliaram 55 pacientes com estrias recentes que utilizaram um creme contendo extrato de cebola (*Allium cepa*) e *Centella asiatica*. Um dos lados das coxas foi tratado com o produto em avaliação e o outro lado recebeu placebo. O lado tratado mostrou uma diferença estatisticamente significativa na melhora clínica das estrias em comparação ao lado que recebeu o placebo.

Outros ativos, tais como confrei, hipericum, pinheiro-bravo (*maritine pine*), cavalinha, sálvia, olmo ou ulmeiro (família das Ulmeáceas) e óleo de eucalipto, *Ulva lactuca* e extrato de soja estão também citados na literatura como ativos em produtos tópicos para tratamento das estrias. No entanto, a verdadeira eficácia dessas substâncias ainda não foi determinada.

► Conclusão

A ação dos cosmeceuticos no tratamento das estrias ainda é limitada, existindo poucos estudos publicados que avaliem sua real eficácia e segurança.

O real papel dos cosmeceuticos pode ser o de incrementar os resultados, quando da sua associação aos procedimentos cirúrgicos dermatológicos.

Conclui-se que sua utilização é válida como terapia adjuvante aos procedimentos ou como terapia exclusiva, somente na impossibilidade de acesso aos outros métodos de tratamento.

► Bibliografia

- Abdel-Latif AM, Elbendary AS. Treatment of striae distensae with microdermabrasion: a clinical and molecular study. *JEWDS*. 2008; 5:24-30.
- Addor FAZ, Schalka S, Pereira VMC, Filho JO. Gestação e predisposição ao aparecimento de estrias: correlação com as propriedades biomecânicas da pele. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010; 2(4): 253-6.
- Ash K, Lord J, Zukowski M, McDaniel DH. Comparison of topical therapy for striae alba (20% glycolic acid/0.05% tretinoin versus 20% glycolic acid/10% L-ascorbic acid). *Dermatol Surg*. 1998; 24(8): 849-56.
- Atwal GS, Manku LK, Griffiths CE, Polson DW. Striae gravidarum in primiparae. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):965-9.
- Bak H, Kim BJ, Lee WJ, Bang JS, Lee SY, Choi JH et al. Treatment of striae distensae with fractional photothermolysis. *Dermatol Surg*. 2009;35(8): 1215-20.
- Beer K, Downie J. Sequelae from inadvertent long-term use of potent topical steroids. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(5): 550-1.
- Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*. 2000; 7: 427-48.
- Buchanan K, Fletcher HM, Reid M. Prevention of striae gravidarum with cocoa butter cream. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;65-68.
- Burton JL, Lovell CR. Disorders of Connective Tissue. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1998. p. 2008-9.
- Cicek D, Kumru S, Sahin F, Saral Y. Efficient treatment of early stria with *Triticum vulgare*. *Saglik Bilimleri Dergisi, Frat Universitesi*; 2007, 21(3): 99-102.
- Cordeiro RC, Zecchin KG, de Moraes AM. Expression of estrogen, androgen, and glucocorticoid receptors in recent striae distensae. *Int J Dermatol*. 2010;49(1):30-2.
- De-Bauman M, Walther M, de-Weck R. Effectiveness of alphastria cream in the prevention of pregnancy stretch marks (striae distensae). Results of a double-blind study. *Gynakologische Rundschau*. 1987; 27: 79-84.
- Draeos ZD, Gold MH, Kaur M, Olayinka B, Grundy SL, Pappert JL et al. Evaluation of an onion extract, *Centella asiatica*, and hyaluronic acid cream in the appearance of striae rubra. *Skinmed*. 2010; 8(2): 80-6.
- Elsaie ML, Baumann LS, Elasaie LT. Striae distensae (stretch marks) and different modalities of therapy: An Update. *Dermatol Surg*. 2009; 35(4):563-573.
- Elson ML. Treatment of striae distensae with topical tretinoin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990; 16:267-70.
- Epstein H. Cosmeceutical vehicles. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):453-60.
- Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008; 144(5):666-72.
- Fredérique H, Piérard FC et al. Striae distansae of pregnancy: *in vivo* biomechanical evaluation. *Int J Dermatol*. 1997; (36):506-8.
- García H. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(7): 497-506.
- Hernández-Perez E, Colombo Charrier E, Valencia Ibieta EV. Intense pulsed light in the treatment of striae distensae. *Dermatol Surg*. 2002;28:1124-30.
- Hexsel D. Body repair. In: Parish LC, Brenner S, Ramos-e-Silva M, editors. *Women's dermatology. From infancy to maturity*. London: Parthenon; 2001: 586-595.
- Hexsel D, Costa A, Soirefmann M, Dal'Forno T. Estrias gestacionais. In: Costa A, Alves G, Azulay L, eds. *Dermatologia e gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier 2009; pp. 165-71.
- Hexsel D, Dal Forno T, Mazzuco R. *Superficial Dermabrasion in the treatment of recent stretch marks (striae rubra)*. Poster. 67th Annual Meeting American Academy of Dermatology, San Francisco. March 6-10, 2009.
- Hexsel DM, Dal'Forno T. Estrias. In: Azulay-Abulafia L, Bonalumi Filho A, Azulay DR, Leal FRPC, editores. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2007. p. 345-7.
- Huang GJ, York CE, Mills DC. Striae distensae as a complication of augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(2):90e-3e.
- Katz TM, Goldberg LH, Friedman PM. Nonablative fractional photothermolysis for the treatment of striae rubra. *Dermatol Surg*. 2009;35(9): 1430-3.
- Keramidas E, Rodopoulou S. Striae distensae after subfascial breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(2):377-80.
- Lee SE, Kim JH, Lee SJ et al. Treatment of striae distensae using an ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser: a retrospective review of 27 participants. *Dermatol Surg*. 2010;36(11):1683-90.
- Levin J, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmetic ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(2):22-41.
- Maari C, Powell J. Atrophies of connective tissue. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. London: Mosby, 2003: 1539-48.
- Mallol J, Belda MA, Costa D, Noval A, Sola M. Prophylaxis of striae gravidarum with a topical formulation. A double blind trial. *Int J Cosm Sci*. 1991; 13:51-7.
- Margret RJ, Kumaresan S, Ravikumar S. A preliminary study on the anti-inflammatory activity of methanol extract of *Ulva lactuca* in rat. *J Environ Biol*. 2009; 30(5 Suppl):899-902.
- Osman H, Rubeiz N, Tamim H, Nassar AH. Risk factors for the development of striae gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(1):62.e1-62.e5.
- Osman H, Usta IM, Rubeiz N et al. Cocoa butter lotion for prevention of striae gravidarum: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(9):1138-42.
- Pribanich S, Simpson FG, Held B, Yarbrough CL, White SN. Low-dose tretinoin does not improve striae distensae: a double-blind, placebo controlled study. *Cutis*. 1994; 54:121-4.
- Rangel O, Arias I, García E, Lopez-Padilla S. Topical tretinoin 0.1% for pregnancy-related abdominal striae: an open-label, multicenter, prospective study. *Adv Ther*. 2001; 18(4):181-6.
- Stotland M, Chapas AM, Brightman L, Sukal S, Hale E, Karen J et al. The safety and efficacy of fractional photothermolysis for the correction of striae distensae. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(9):857-61.
- Taavoni S, Soltanipour F, Haghani H, Ansarian H, Kheirkhah M. Effects of olive oil on striae gravidarum in the second trimester of pregnancy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2010; 17:1-3.
- Vanzin SB, Camargo CP. *Entendendo cosmeceuticos*. São Paulo: Santos Editora; 2008.
- Velasco M, Romero E. Drug interaction between asiaticoside and some anti inflammatory drugs in wound healing of the rat. *Curr Ther Res*. 1976; 18:121-5.
- Viennet C, Bride J, Armbruster V et al. Contractile forces generated by striae distensae fibroblasts embedded in collagen lattices. *Arch Dermatol Res*. 2005; 297(1):10-7.
- Wierrani F, Kozak W, Schramm W, Grünberger W. Attempt of preventive treatment of striae gravidarum using preventive massage ointment administration. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1992; 104:42-4.
- Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(6):901-16.
- Young GL, Jewell D. Creams for preventing stretch marks in pregnancy. (Review). *Cochane Library*. 2008; 1:1-7.

53

Lipodistrofia Ginoide | Celulite

Doris Hexsel

Mariana Soirefmann

Manoela Donida Porto

- Introdução, 528
- Tratamento tópico da celulite, 528
- Tratamentos combinados, 530
- Efeitos adversos, 530
- Conclusão, 530
- Bibliografia, 530

► Introdução

A celulite, cientificamente conhecida como lipodistrofia ginoide, é caracterizada por alterações no relevo cutâneo que afetam principalmente as coxas e as nádegas. As mulheres são mais acometidas que os homens, e acredita-se que aproximadamente 85% delas apresentem determinado grau de celulite após a puberdade.

As alterações típicas da celulite são depressões e abaulamentos no relevo cutâneo, conferindo à pele um aspecto de casca de laranja, queijo *cottage* ou padrão acolchoado.

A celulite parece ser resultante de depósitos localizados de tecido adiposo e edema no tecido subcutâneo, mas, recentemente, foi demonstrado que os septos fibrosos têm papel importante. Nas mulheres, os septos fibrosos estão dispostos longitudinalmente na derme em direção à fáscia muscular profunda, compartimentando o tecido subcutâneo nesta direção. Assim, quando ocorre aumento da gordura no subcutâneo, sucede a projeção do tecido adiposo para as camadas mais superficiais da derme, ocasionando as alterações de relevo características da celulite. Nos homens, os septos fibrosos que compartimentam a gordura são dispostos em configuração diagonal e entrecruzados, o que previne a projeção da gordura para as camadas mais superficiais da derme, e não resulta em celulite.

A celulite também é atribuída a múltiplas alterações estruturais, inflamatórias, histoquímicas, morfológicas e bioquímicas do tecido subcutâneo.

Embora diferenças anatômicas e bioquímicas sejam observadas nos tecidos adiposos de áreas com e sem celulite, a sua patogênese ainda não é completamente compreendida até hoje.

Contudo, um estudo recente comprovou que as lesões deprimidas da celulite estão diretamente relacionadas com os septos fibrosos subcutâneos que tracionam a pele, ocasionando as áreas deprimidas características na superfície cutânea, enquanto áreas elevadas são consequentes à protrusão do tecido adiposo por meio da junção dermoepidérmica. Exames de ressonância magnética em lesões deprimidas de celulite demonstraram a presença significativa de septos fibrosos subcutâneos espessados nas áreas com celulite em comparação com áreas sem celulite.

Além das alterações anatômicas, fatores hormonais parecem ter papel importante no surgimento da celulite. Alguns hormônios, como estrógeno, insulina e catecolaminas, atuam como potentes reguladores da lipogênese e/ou lipólise. O estrogênio, por exemplo, inibe a lipólise e estimula a lipogênese, resultando na hipertrofia de adipócitos, o que certamente contribui para o agravamento da celulite.

Como o tecido adiposo é vascularizado, situações que resultem em circulação e drenagem linfática deficientes também podem agravar quadros de celulite em razão da formação de microedema no tecido subcutâneo.

Outros fatores, como alterações pós-inflamatórias, influência genética, ganho de peso, estilo de vida e gravidez, também exercem importante papel na fisiopatologia da celulite.

Agentes tópicos são bastante utilizados no tratamento da celulite, e acredita-se que atuem em aspectos relacionados com a fisiopatologia dela. Até o momento, entretanto, nenhum deles se mostrou capaz de eliminar por completo as alterações de relevo provocadas pela celulite. Portanto, os tratamentos tópicos podem ser considerados complementares no manejo dessa condição.

► Tratamento tópico da celulite

Múltiplos agentes farmacológicos têm sido utilizados topicamente para tratar a celulite; porém, faltam evidências científicas que comprovem sua eficácia a longo prazo.

As composições das formulações variam de compostos sintéticos a fitoterápicos, os quais geralmente são utilizados em associações. A resposta ao tratamento é influenciada por diferentes fatores, tais como concentração e farmacocinética do ativo, interação entre os fármacos, o veículo do produto e a pele do paciente, e, ainda, pelo método com o qual o produto é aplicado.

Os agentes ativos utilizados nos produtos tópicos para celulite, em geral, ativam a circulação e estimulam o metabolismo de lipídios e a drenagem linfática subcutânea.

Uma das limitações dos produtos tópicos é a dificuldade do princípio ativo em atravessar a barreira do estrato córneo e alcançar as camadas mais profundas da pele. Por essa razão, muitas formulações incluem substâncias capazes de facilitar a penetração do ativo na pele, como surfactantes, emolientes e solventes. Massagem, iontoforese, eletroporação e aplicação de substâncias abrasivas são técnicas que também podem ser utilizadas para promover a melhor penetração dos produtos. Existem também vetores que potencializam a penetração do princípio ativo, em razão do seu tamanho extremamente reduzido e composição físico-química; nesse grupo estão incluídos os lipossomas e as nanopartículas.

As preparações tópicas anticelulite podem ser divididas em quatro grupos, de acordo com seu mecanismo de ação (Tabela 53.1):

- Agentes que atuam na microcirculação
- Agentes que reduzem a lipogênese e estimulam a lipólise
- Agentes que atuam na estrutura da derme e do subcutâneo
- Agentes antioxidantes.

■ Agentes que atuam na microcirculação

Uma parte considerável dos ingredientes ativos dos produtos anticelulite está incluída nesse grupo, cujos principais

Tabela 53.1

Agentes ativos do tratamento tópico da celulite com base no seu mecanismo de ação.

Microcirculação	<i>Ginkgo biloba</i> Pentoxifilina <i>Centella asiatica</i> <i>Ruscus melilotus</i> Silício <i>Carica papaya</i> (papaia) <i>Ananas sativus</i> (abacaxi) <i>Cynara scolymus</i> <i>Melilotus officinalis</i> <i>Vitis vinifera</i> (uva rosa) <i>Hedera helix</i>
Metabolismo lipídico	Metilxantinas Agonistas beta-adrenérgicos Antagonistas alfa-adrenérgicos
Restauração dérmica	Retinoides Proliferadores de peroxissoma (PPAR)
Agentes antioxidantes	Vitamina C Vitamina E <i>Ginkgo biloba</i> <i>Vitis vinifera</i> (uva rosa)

representantes são: *Ginkgo biloba*, pentoxifilina, extrato de *Centella asiatica*, *Ruscus melilotus*, silício, *Carica papaya* e *Ananas sativus*, dentre outros mencionados adiante.

O extrato da folha de *Ginkgo biloba* é rico em flavonoides, biflavonoides e terpenos. *Ginkgo biloba* atua como antagonista do fator ativador antiplaquetário (PAF), reduz a viscosidade sanguínea e melhora a perfusão sanguínea periférica nos capilares e arteríolas. Estudos observaram que o extrato de *Ginkgo biloba* apresenta ação antiedematosa, melhora o retorno venoso e a circulação arterial local. Além da sua ação na circulação, *Ginkgo biloba* atua como potente antioxidante. A concentração recomendada varia de 1 a 3%.

A pentoxifilina melhora a microcirculação em razão de sua ação na forma das hemácias, a agregação plaquetária e concentração plasmática de fibrinogênio.

O extrato de *Centella asiatica* estimula a drenagem linfática, a atividade dos fibroblastos e a síntese de colágeno na matriz extracelular. Seus principais compostos são: asiaticosídeo, ácido madecássico e ácido asiático. Além dos efeitos circulatórios e na derme, o ácido madecássico apresenta também atividade anti-inflamatória. Em um estudo duplo-cego com 35 pacientes, foi observada redução no tamanho dos adipócitos com o uso da *Centella asiatica*; geralmente, é utilizada em uma concentração de 2 a 5%.

Ruscus melilotus é um ativo rico em flavonoides e ácido hidroxycumarínico. Seus princípios ativos promovem aumento da resistência dos capilares, diminuem a permeabilidade vascular, reduzem o edema e melhoram a drenagem linfática. O extrato dessa planta é, em geral, utilizado em uma concentração de 1 a 3%.

O silício é um componente estrutural dos tecidos conectivos que regula o metabolismo e a divisão celular. É utilizado no tratamento da celulite graças a sua ação na capilaridade venosa e permeabilidade linfática, promovendo a melhora da microcirculação.

A fruta e a folha da papaia (*Carica papaya*) e do abacaxi (*Ananas sativus*) apresentam efeito anti-inflamatório e redutor de edema. A concentração recomendada é de 2 a 5%.

Cynara scolymus é um membro da família Arteracea. É utilizada no tratamento da celulite por apresentar atividade diurética, promover a redução do edema e melhorar a circulação.

Melilotus officinalis é geralmente recomendado no tratamento de pacientes com insuficiência venosa crônica e congestão linfática, em razão do seu efeito na redução da permeabilidade capilar e melhora da drenagem linfática.

Vitis vinifera (uva rosa) tem como princípios ativos leucocianidina e procianidinas. Esses ativos melhoram a drenagem linfática e a microcirculação, têm ação antioxidante, inibem a elatase e a collagenase, apresentam efeito protetor nos capilares e melhoram a oxigenação dos tecidos.

Hedera helix (hera comum) contém flavonoides e saponinas. Atua na celulite por promover redução do edema, da permeabilidade capilar e melhora da drenagem venosa e linfática.

■ Agentes que reduzem a lipogênese e estimulam a lipólise

As metilxantinas (cafeína, aminofilina e teofilina) são os principais ativos com esta ação utilizados em produtos tópicos para o tratamento da celulite. A aminofilina apresenta efeito lipolítico localizado por meio do estímulo dos receptores β 2-adrenérgicos. A cafeína é a mais segura e mais utilizada, na

concentração de 1 a 2%. A cafeína atua diretamente no adipócito, promovendo lipólise por meio da inibição da fosfodiesterase, e também tem ação estimulante na microcirculação.

Lupi *et al.* (2007) publicaram um estudo clínico utilizando uma solução de cafeína a 7% em mulheres com celulite durante 30 dias. Os resultados mostraram redução de 2,1 cm na circunferência das coxas em mais de 80% das pacientes.

Velasco *et al.* (2008) realizaram uma análise histológica dos efeitos da cafeína e do siloxanetriol alginato cafeína (SAC) no tecido gorduroso de camundongos. A solução que continha cafeína causou redução de 17% no diâmetro dos adipócitos, já a solução que continha SAC causou redução de 16% em seus diâmetros. Quando o benzoato de sódio foi adicionado à solução que continha cafeína, não ocorreu redução no diâmetro dos adipócitos, pois essa substância inibiu os efeitos da cafeína.

Agonistas beta-adrenérgicos (epinefrina e isoproterenol) e antagonistas alfa-adrenérgicos (di-hidroergotamina, ioimbina, piperoxan e fentolamina) também causam lipólise por meio da inibição da fosfodiesterase.

Os efeitos das metilxantinas podem ser intensificados pela coenzima-A e pelo aminoácido L-carnitina, que estimulam a mobilização e destruição de ácidos graxos livres e induzem seu transporte ativo através das membranas das mitocôndrias.

■ Agentes que atuam na estrutura normal da derme e do subcutâneo

O uso de retinoides é indicado no tratamento da celulite, pois seu grupo de ativos melhora a circulação, reduz o tamanho dos adipócitos e aumenta a deposição de colágeno na derme. Kligman *et al.* (1999) propuseram o uso de retinoides tópicos no tratamento da celulite em razão da capacidade desses ativos em estimular a síntese de glicosaminoglicanos e colágeno, aumentando a espessura e a firmeza da derme, minimizando assim a herniação da gordura superficial. Um estudo controlado com 19 pacientes utilizando ácido retinoico a 0,3% nas coxas por 6 meses, comparado ao placebo, mostrou melhora em 12 dos 19 pacientes no lado ativamente tratado. Pierard-Franchimont *et al.* (2000) observaram que o uso de retinoide tópico proporcionou aumento no número de dentrócitos fator XIIIa na derme e no subcutâneo, com melhora da elasticidade e das propriedades tensoras da pele.

O retinol também pode agir como agente antiadipogênico, inibindo a diferenciação das células precursoras de adipócitos, reduzindo a adipogênese.

O receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) é um fator de transcrição pertencente à família de receptores nucleares encontrados também nos adipócitos. Existem três tipos de receptores: PPAR- α , PPAR- β , PPAR- γ . Quando ligados a agonistas específicos (ativadores de PPAR), proporcionam a regulação da homeostase da glicose, metabolismo de lipídios e inflamação.

O ácido linoleico conjugado e o ácido petroselínico são descritos como potentes ativadores do PPAR- α , promovendo melhora da diferenciação epidérmica, redução da inflamação, aumento dos componentes da matriz extracelular e firmeza da pele. Estudos *in vitro* já mostraram que o ácido linoleico previne o acúmulo de lipídios nos adipócitos.

■ Agentes antioxidantes

Algumas vitaminas, como o ácido ascórbico (C) e a vitamina E, exercem efeitos antioxidantes, protegendo as mem-

branas celulares da derme e do tecido subcutâneo da toxicidade dos radicais livres. Outros ativos, como *Ginkgo biloba*, contêm flavonoides que atuam como agentes antioxidantes e anti-inflamatórios. As uvas rosadas são ricas em tanino, que também é considerado antioxidante.

► Tratamentos combinados

A maioria dos produtos tópicos para o tratamento da celulite é constituída pela combinação de diversos ativos que atuam de forma sinérgica. No entanto, existem poucos estudos controlados publicados na literatura que documentem o uso desses ativos de modo combinado.

Bertin *et al.* (2001) realizaram um estudo duplo-cego com um produto para o tratamento da celulite contendo retinol microencapsulado de liberação gradual, cafeína, esculosida, *Centella asiatica*, L-carnitina e ruscogenina. Os resultados desse estudo mostraram que a combinação de ativos foi mais efetiva do que o placebo na redução da celulite.

Outro estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo avaliou o uso de um creme anticelulite contendo cafeína, chá verde, extrato de semente de pimenta preta, extrato cítrico, extrato de gengibre, extrato de casca de canela e *Capsicum annum* aplicado nas coxas de pacientes com celulite. Os avaliadores referiram que as coxas tratadas por essa combinação apresentaram melhora maior do que as tratadas por placebo em 68% das pacientes.

Greenway e Bray (1987) demonstraram que ocorreu uma redução significativa na espessura das coxas quando a aminofilina foi utilizada em combinação com isoproterenol. No entanto, os resultados desses estudos também mostraram que os inibidores da fosfodiesterase foram efetivos por si sós.

► Efeitos adversos

Embora a maioria dos tratamentos tópicos para celulite seja segura e bem tolerada pelos pacientes, o risco de reações alérgicas, hipersensibilidade e dermatite de contato não deve ser desconsiderado. Sanio *et al.* (2000) investigaram 32 produtos anticelulite e observaram que 1/4 das substâncias utilizadas apresentavam potencial alergênico.

Há relatos na literatura de hipersensibilidade a *Ginkgo biloba* e *Hedera helix*. A ingestão das folhas da *Hedera helix* pode provocar envenenamento por conter óxido arsênico na sua composição.

► Conclusão

A etiologia multifatorial e a compreensão parcial da patogênese da celulite contribuem para a dificuldade do estabelecimento do tratamento ideal para essa condição.

Sabemos que diversos produtos tópicos anticelulite estão disponíveis no mercado, mas eles devem ser considerados adjuvantes no combate à celulite, melhorando a aparência e prevenindo sua progressão. Além disso, outros recursos usados no tratamento da celulite, incluindo dieta equilibrada, ingestão hídrica adequada e realização de exercícios

físicos, são essenciais para a obtenção de melhores resultados.

► Bibliografia

- Addicks WJ, Weiner ND, Curl RL *et al.* Drug delivery from topical formulations: theoretical prediction and experimental assessment. In: Hadgraft J, Guy RH, editors. *Transdermal drug delivery: developmental issues and research initiatives*. New York: Marcel Dekker; 1989; pp. 221-24.
- August M, Clostre F. Effects of an extract of ginkgo biloba and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta. *Gen Pharmac*. 1983;14(2):277-85.
- Bauer U. Six-month double-blind randomized clinical trial of ginkgo biloba extract *versus* placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arznein Forsch*. 1984;34:716-23.
- Bertin C, Zunino H, JC Pittet *et al.* A double-blind evaluation of the activity of an anticellulite product containing retinol, caffeine and ruscogenine by a combination of several non-invasive method. *J Cosmetic Sci*. 2001; 52:199-210.
- Collins NS, Elliot LA, Sharpe C, Sharpe DT. Cellulite treatment: a myth of reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermology and aminophylin cream. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104(4):1110-4; discussion 1115-7.
- Cornell M, Pillay S, Oresajo C. Administración percutanea. In: Draelos ZD, ed. *Dermatología cosmética*. Madrid: Grupo aula médica; 2011; pp. 66-75.
- Di Salvo RM. Controlling the appearance of cellulite: surveying the cellulite reduction effectiveness of xanthines, silanes, CoA, L-carnitine and herbal extracts. *Cosm Toil*. 1995;110:50-9.
- Distante F, Bacci PA, Carrera M. Efficacy of a multifunctional plant complex in the treatment of the so-called 'cellulite': clinical and instrumental evaluation. *Int J Cosmet Sci*. 2006; 28(3):191-206.
- Draelos ZD. Cellulite. Etiology and purposed treatment. *Dermatol Surg*. 1997;23:1177-81.
- Garcia E, Lacasa D, Agli B, Giudicelli Y. Antiadipogenic properties of retinol in primary cultured differentiating human adipocyte precursor cells. *Int J Cosmet Sci*. 2000;22:95-103.
- Goldman MP. Cellulite: A review of current treatments. *Cosmet Derm*. 2002; 15:17-20.
- Greenway FL and Bray GA. Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation. *Clin Ther*. 1987;9:663-9.
- Harding C. R. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther*. 2004;17:6-15.
- Harvard Women's Health Watch. Harvard Women's Health Watch Cellulite meltdown. *Harv Health Pub*. 1998; Group 5, 7.
- Hexsel D, Dal'Forno TO, Mazzuco R. Definition, clinical aspects and diagnostic techniques. In: Goldman M, Hexsel D, eds. *Cellulite: pathophysiology and treatment*. 2nd ed. London: Informa Health Care; 2010; pp. 13-21.
- Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel CL. A validated photonic cellulite severity scale. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009; 23:523-8.
- Hexsel D, Orlandi C, Zechmeister do Prado D. Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):866-72.
- Hexsel D, Zechmeister do Prado D, Goldman MP. Topical management of cellulite. In: Goldman M, Hexsel D, eds. *Cellulite: pathophysiology and treatment*. 2nd ed. London: Informa Health Care. 2010; pp 62-68.
- Hexsel DM. Body repair. In: Parish LC, Brenner S, Ramos-e-Silva M, eds. *Women's dermatology: from infancy to maturity*. New York: Parthenon Publishing; 2001; pp. 568-95.
- Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC, Soirefmann M, do Prado DZ, Gamboa MM. Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg*. 2009;35(10):1471-7.
- Khan MH, Rao BK, Sadick NS. Cellulite vs subcutaneous adipose tissue: differences and similarities. In: Katz BE, Sadick NS, Eds. *Body Contouring*. London: Saunders Elsevier; 2010; pp. 15-23.
- Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):361-70.
- Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: part II. Advances and controversies. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):361-70.
- Kligman AM, Pagnoni A, Stoudemayer T. Topical retinol improves cellulite. *J Dermatol Treat*. 1999;10:119-25.
- Lawrence JC. The morphological and pharmacological effects of asiaticoside upon skin *in vitro* and *in vivo*. *J C Europ J Pharmacol*. 1967;1:414-24.
- Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C *et al.* Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on the thighs and buttocks using the or-

- togonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmetic Dermatol.* 2007; 6:102-7.
- Motulsky HJ, Insel RA. Adrenergic receptors in man: direct identification, physiologic regulation and clinical alterations. *New Engl J Med.* 1982;308:18-29.
- Pierard GE, Nizet JL, Pierard-Frechimont C. Cellulite: from standing fat herniation to hypodermal stretch marks. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:34-47.
- Pierard-Franchimont C, Pierard G, Henry F *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of topical retinol in the treatment of cellulite. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1(6):369-74.
- Potard G, Laurel C, Baillet A *et al.* Quantitative HPLC analysis of sunscreen and caffeine during *in vitro* percutaneous penetration study. *Int J Pharm.* 1999; 189(2):249-60.
- Querleux B, Cornillon C, Jolivet O *et al.* Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by *in vivo* magnetic resonance imaging and spectroscopy: relationships with sex and presence of cellulite. *Skin Res Technol.* 2002; 8:118-24.
- Rao J, Gold MH, Goldman MP. A two-center, double-blinded, randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent of cellulite reduction. *Am J Cosm Surg.* 2005; 4:93-102.
- Rawling AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28:175-90.
- Riviere JE. Biological factors in absorption and permeation. In: Zatz JL. *Skin permeation: fundamentals and application.* Wheaton: Allured Publishing Corporation, 1993; pp. 113-25.
- Rossi ABR, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2000; 14(4):251-62.
- Sanio EL, Rantanen L, Kanerva L. Ingredients and safety of cellulite creams. *Europ J Dermatol.* 2000;10:596-603.
- Seiler M, Orecchioni AM, Vaution C. Vesicular systems and multiple emulsions in cosmetology. In: Baran R, Maibach HI, eds. *Cosmetic dermatology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1994; pp. 27-35.
- Smith U, Hammersten J, Bjorntorp, Kral JG. Regional differences and effect of weight reduction on human fat cell metabolism. *Eur J Clin Invest.* 1979; 9:327-32.
- Tavares V, Hirata M, Hirata R. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídios e abordagem terapêutica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(4):526-33.
- Velasco MVR, Tano CTN, Machado-Santeli GM *et al.* Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. *J Cosmetic Dermatol.* 2008; 7:23-29.

54

Melasma

Denise Lage

Adilson Costa

- *Introdução, 534*
- *Abordagem despigmentante clássica, 534*
- *Abordagem despigmentante de origem botânica (natural), 535*
- *Abordagem despigmentante alternativa, 538*
- *Conclusão, 539*
- *Bibliografia, 540*

► Introdução

Melasma é uma melanodermia comum, caracterizada por máculas acastanhadas em áreas fotoexpostas, com pigmentação de diferentes intensidades, que acomete, em geral, mulheres em idade fértil. É considerado fruto da hiperatividade do sistema melânico normalmente estabelecido no ser humano (Figura 54.1), culminando em maior síntese de melanina.

Apresenta maior incidência em habitantes de regiões tropicais e equatoriais e em indivíduos de pele castanha a parda. Estima-se que cinco a seis milhões de pessoas sejam afetadas nos EUA por essa doença.

A etiopatogenia não está completamente elucidada; porém, diversos fatores estão implicados na exacerbação ou no surgimento do melasma. São observados períodos de remissão parcial durante o inverno e de exacerbação durante o verão, sendo que as lesões podem surgir abruptamente em decorrência da exposição solar intensa ou de modo gradual, pela exposição constante.

Uma das teorias mais aceitas é de que a radiação ultravioleta cause a peroxidação dos lipídios da membrana celular, com consequente formação de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a produzirem melanina excessivamente, promovendo, assim, hiperpigmentação cutânea, graças à transferência desse pigmento para camadas celulares superiores, os queratinócitos. A influência hormonal na etiopatogenia do melasma é subsidiada pela elevada frequência da afecção em gestantes, em usuárias de anticoncepcional oral e em mulheres que fazem terapia de reposição hormonal.

Outros fatores contribuintes para o desenvolvimento do melasma incluem cosméticos derivados do petróleo, psoralênicos e demais substâncias fotossensibilizantes, além da pre-

disposição hereditária, já que a maioria dos pacientes com tal afecção tem familiares afetados pela mesma doença. Existem três padrões de distribuição ao exame clínico: centrofacial (63%), malar (21%) e mandibular (16%). O exame pela luz de Wood torna possível a classificação do melasma em quatro tipos: epidérmico, dérmico, misto e inaparente.

O tratamento do melasma tem como objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução da área afetada, com o menor número possível de eventos adversos. Os vários despigmentantes existentes atuam em diferentes estágios da produção da melanina, e, portanto, as terapias combinadas são mais eficientes. Outros tipos de tratamento podem ser utilizados, como microdermoabrasão, *peelings* químicos, luz intensa pulsada e *lasers*. É fundamental a utilização diária e contínua de filtro solar de amplo espectro, sem a qual o clareamento não é alcançado e as recorrências são mais frequentes.

► Abordagem despigmentante clássica

■ Hidroquinona

O composto fenólico hidroquinona é a opção terapêutica mais utilizada no tratamento do melasma há mais de 50 anos. Apresenta a capacidade de inibir a atividade da tirosinase em 90%, reduzindo a conversão de DOPA em melanina. Outros mecanismos de ação possíveis da substância são destruição dos melanócitos, degradação dos melanossomas e inibição da síntese de DNA e RNA.

É utilizada nas concentrações de 2 a 4%, mas altas concentrações de até 10% estão disponíveis nas farmácias de manipulação. Quando combinada com tretinoína e corticosteroides como esteroide fluorado de baixa potência (acetonido de

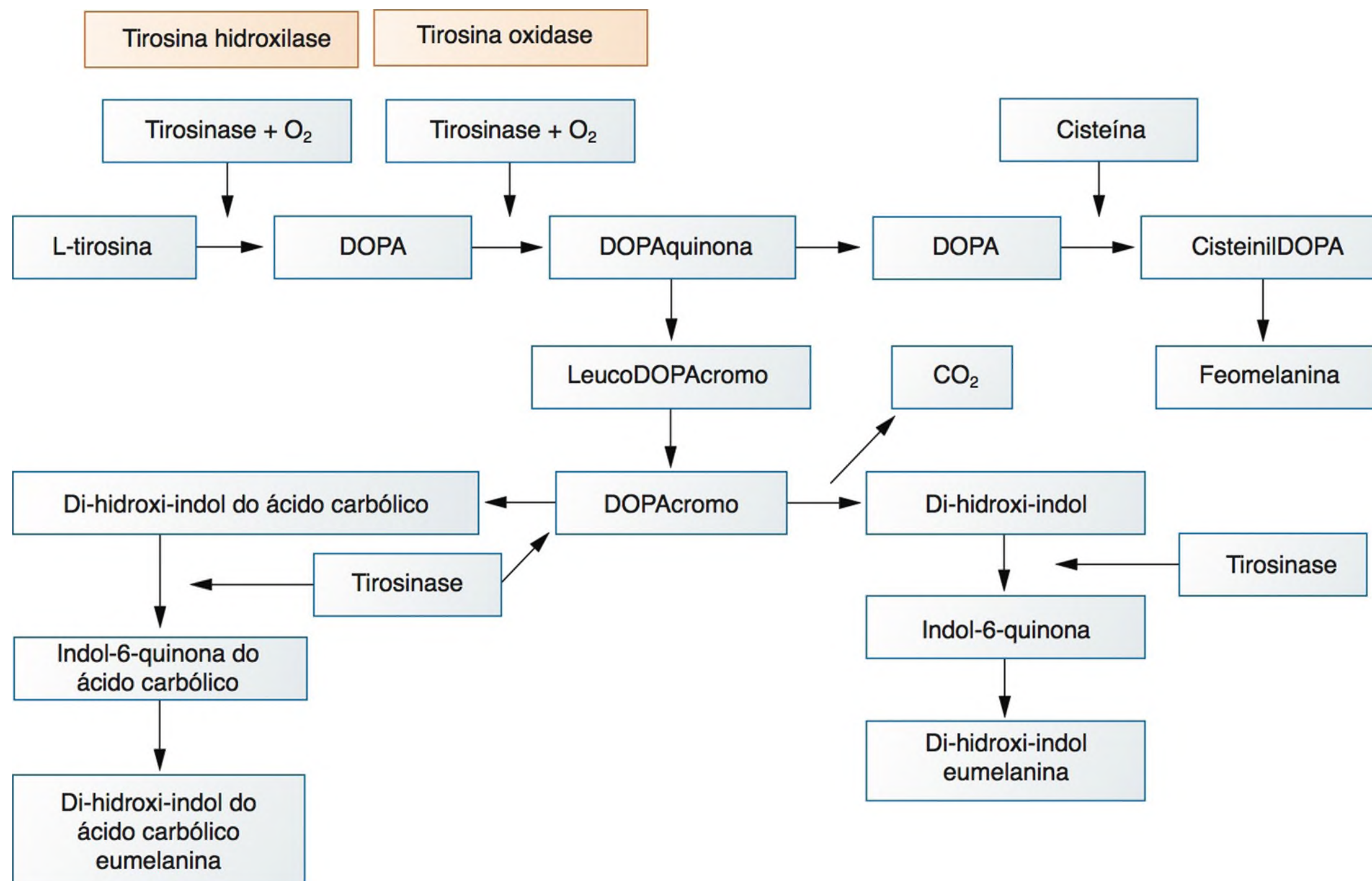


Figura 54.1 Atividade melanogênica normal.

fluocinolona), apresenta sua potência aumentada e irritação diminuída. Fórmulas que contêm ácido glicólico, vitamina C e/ou retinol aumentam a penetração da hidroquinona.

Em geral, a hidroquinona é considerada segura. Eventos adversos incluem dermatite de contato irritativa e alérgica, hiperpigmentação pós-inflamatória, leucodermia em confete e discromia ungueal. Efeito colateral raro, porém grave, ocasionado pelo uso prolongado e/ou de altas concentrações da hidroquinona é o desenvolvimento de ocronose exógena, uma hiperpigmentação fuliginosa na área do tratamento, de difícil regressão. Em função de propriedades mutagênicas em potencial, a hidroquinona foi banida como agente cosmético nos países da União Europeia e no Japão. Como resultado das restrições e frente aos eventos adversos por ela ocasionados, outros agentes despigmentantes têm sido usados como monoterapia ou em associação a hidroquinona.

■ Retinoides e terapia de combinação com retinoides

O retinol e os retinoides, derivados da vitamina A, têm sido usados para tratar melasma. Enquanto o mecanismo real de ação do retinoide como agente despigmentante não está elucidado, estudos em animais demonstraram sua capacidade em inibir a tirosinase.

Em 1975, demonstrou-se que a tretinoína exercia ação despigmentante por meios de dispersão dos grânulos de melanina nos queratinócitos. Especula-se ainda que os retinoides interfiram na transferência de melanina para os queratinócitos. Adicionalmente, os retinoides aceleram a renovação epidérmica, fazendo com que os queratinócitos se desprendam mais rapidamente, juntamente com o pigmento contido em seu interior.

A tretinoína é utilizada em formulação de combinação tripla, tretinoína 0,05% (variando de 0,04% a 0,1%), hidroqui-

nona 4% e acetinado de fluocinolona 0,01%, na abordagem do melasma (Figura 54.2). O retinol é menos irritante que a tretinoína; no entanto, é menos efetivo para o tratamento da despigmentação.

► Abordagem despigmentante de origem botânica (natural)

Há diversas pesquisas sobre cosmecêuticos despigmentantes naturais, frente à necessidade de alternativas à hidroquinona (Tabela 54.1).

Tabela 54.1	Agentes despigmentantes naturais.
<ul style="list-style-type: none">• Ácido azelaico• Ácido fítico• Ácido kójico• Aloensina• Arbutin e uva-ursina (<i>bearberry</i>)• Belides• Emblica• Extrato de licorice• <i>Helix aspersa</i> Müller• Extrato de <i>Citrus medica limonum</i> (Isocell citrus®)• Melatonina• Niacinamida• Papel de amoreira (<i>Paper mulberry</i>)• Complexo clareador da pele• Soja• Vitamina C• Extrato de semente de <i>Artocarpus heterophyllus</i> (Whitessence®)	

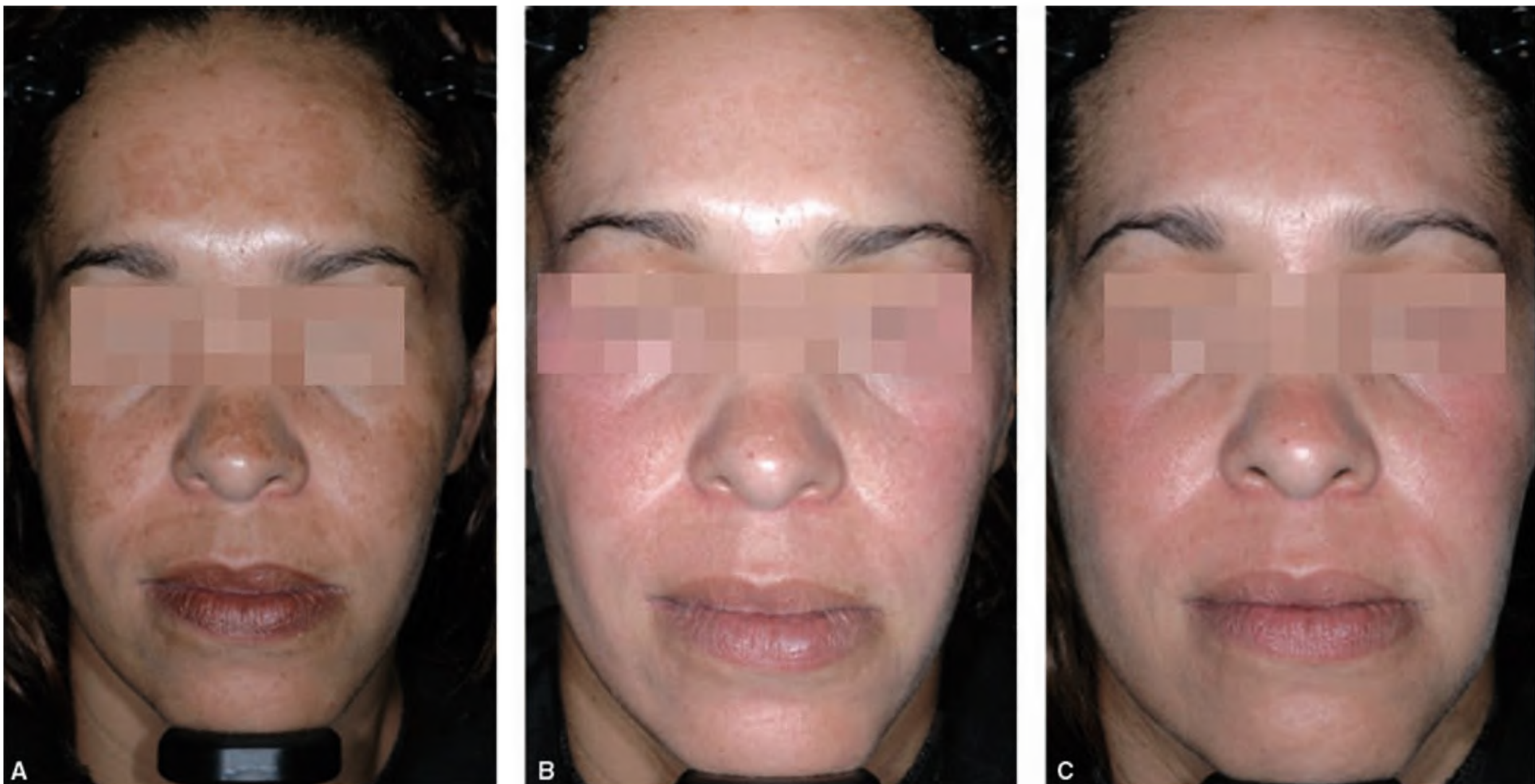


Figura 54.2 Paciente pré-tratamento (A), após 3 meses de tratamento diário com tripla combinação de tretinoína 0,05%, hidroquinona 4% e acetinado de fluocinolona 0,01% (B) e após 6 meses de terapêutica de manutenção de 3 vezes/semana (C). (Cortesia: Galderma do Brasil, São Paulo/SP, Brasil.)

■ Ácido azelaico

O ácido azelaico, derivado do *Pityrosporum ovale*, apresenta propriedades clareadoras seletivas em melanócitos altamente funcionantes.

O ácido azelaico na concentração de 20% mostrou-se mais efetivo em comparação à hidroquinona a 2% em promover o clareamento e a redução no tamanho das lesões pigmentadas. Costuma ser bem tolerado e pode ser utilizado por períodos prolongados. Seu efeito colateral mais frequente inclui o eritema transitório e a irritação cutânea caracterizada por descamação, prurido e queimação, que geralmente são resolvidos após 2 a 4 semanas de aplicação.

■ Ácido fítico

O ácido fítico, hexofosfato de inositol, é um ativo retirado de cereais, como arroz, aveia e germe de trigo. É utilizado nas concentrações de 0,5 a 2% em produtos anti-idade, pela ação antioxidante, e cosmecêuticos despigmentantes pela capacidade de inibir a tirosinase.

■ Ácido kójico

O ácido kójico é um inibidor da tirosinase derivado de fungos como *Aspergillus* e *Penicillium*. Ele é usado como conservante alimentar para impedir o escurecimento e o apodrecimento de morangos.

Estudos demonstraram que o uso oral do ácido kójico pode causar adenoma de tireoide em ratos. Sua ação consiste na rápida ligação inibitória da atividade catecolásica (oxidação de difenol em quinona) da tirosinase. Além disso, *in vitro*, diminui o crescimento de células A375 de melanoma por suprimir os genes APOBEC1, ARHGEF16, CD 22, FGFR3, GALNT 1, UNG5C e ZNF146.

A concentração utilizada é de 1 a 4%, e é muitas vezes mais efetivo na combinação com outros agentes (Tabela 54.1). Embora o ácido kójico possa causar dermatite de contato, pode ser uma alternativa à hidroquinona. Cosmecêuticos despigmentantes que contêm ácido kójico são usados 2 vezes/dia, durante 1 ou 2 meses, ou até que o efeito desejado seja alcançado.

■ Aloensina

A aloensina é um extrato vegetal derivado da *Aloe vera*, com propriedades clareadoras, por inibir competitivamente a oxidação da DOPA e não competitivamente a tirosina. *In vivo*, a associação de aloensina e arbutin inibe sinergisticamente a melanogênese induzida pela radiação ultravioleta. É utilizada na concentração de 1%.

■ Arbutin e uva-ursina (bearberry)

Os principais constituintes extraídos das folhas uva-ursina (*Arctostaphylos uva ursi*) são o arbutin, derivado natural da hidroquinona ligado à glicose (hidroquinona-beta-D-glicopiranosídeo), e metilbutina, ambos com propriedades clareadoras da pele. O arbutin age principalmente pela inibição da atividade da tirosinase melanossômica e pela supressão da síntese da tirosinase. A concentração usual de arbutin varia de 1 a 3%. Uma maneira de potencializar seu efeito despigmentante é por meio de pequena modificação molecular,

transformando-o em alfa-arbutin, utilizado na concentração de 0,2 a 2%.

■ Belides

Muitos extratos vegetais apresentam propriedades clareadoras. Belides é um novo ingrediente botânico, obtido das flores de *Bellis perennis*, que atua em praticamente todas as etapas do processo de síntese de melanina. Belides tem a capacidade de inibir a endotelina-1 (ET-1) e promover a redução da ligação do α -MSH (hormônio melanotrófico-alfa) aos seus receptores, com consequente diminuição da produção de eumelanina.

Estudos demonstram que, durante a melanogênese, belides promove a redução da formação de radicais livres (ROS); após a formação de melanina, exerce papel direto no clareamento cutâneo, pois reduz a transferência dos melanossomas formados no melanócito para as células epidérmicas, diminuindo a pigmentação cutânea.

■ Emblica

Emblica é um ativo retirado da fruta *Phyllanthus emblica*, conhecida na medicina ayurvédica indiana há milhares de anos e atualmente utilizada na fabricação de produtos anti-idade e clareadores cutâneos. Seu papel cosmiátrico é atribuído ao seu amplo espectro de atividade antioxidante.

A radiação ultravioleta na pele leva à formação de peróxidos que induzem a formação de radicais livres. Emblica, que, na sua composição, apresenta polifenóis, inibe moderadamente a peroxidase e fortemente a reação do Fe^+ com o peróxido, impedindo, portanto, a formação de radicais livres e protegendo os fibroblastos. Além disso, aumenta a produção de colágeno e diminui a MMP-1; tal enzima, responsável pela degradação do colágeno, é dependente de zinco e inibida pelo emblica, já que ele quelar esse íon. Em associação com essas funções, ele tem a capacidade de inibir a tirosinase, promovendo clareamento cutâneo.

A eficácia e a segurança desse agente despigmentante o tornam uma excelente opção para formulações cosméticas.

■ Extrato de licorice | Glabridina

Obtido da raiz *Glycyrrhiza glabra linneva*, licorice (alcaçuz) é um extrato vegetal de importante papel despigmentante. Contém diversos compostos, sendo que as saponinas e os flavonoides são os princípios ativos de maior ação antiflogística.

Em cultura de células de camundongo, detectou-se que o licorice contém a glabridina, principal componente da fração hidrofóbica do extrato, com capacidades de inibir a tirosinase em 50%, sem afetar a síntese de DNA. Os resultados *in vivo* foram compatíveis com os *in vitro* e a análise imuno-histoquímica evidenciou decréscimo dos melanócitos Dopa-positivos.

Além disso, o ativo exerce ação anti-inflamatória ao inibir algumas enzimas da cascata do ácido araquidônico, especialmente a ciclooxigenase, liberadas após a exposição aos raios UV. Em razão de tais propriedades, a glabridina na concentração de 10 a 40% é considerada importante componente despigmentante do extrato. Todavia, o licorice tem outros componentes com função despigmentante, como a liquiritina, a qual dispersa a melanina.

A associação do extrato de licorice com outros ativos, como arbutin, ácido kójico, emblica, belides e vitamina E, resulta em boas respostas clareadoras (Figura 54.3).



Figura 54.3 Paciente antes e após o uso de associação de emblica, licorice e belides, duas vezes ao dia, por 60 dias. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

■ **Helix aspersa Müller**

Extrato do caracol chileno da espécie *Helix aspersa* Müller, parece ser uma opção para o tratamento do melasma. No entanto, são necessários estudos complementares para julgar sua eficácia clínica.

■ **Extrato de Citrus medica limonum (Isocell citrus®)**

É um extrato vegetal obtido dos citroflavonoides da casca do limão. Contém fosfolípidios em associação com ativos microencapsulados, o que promove alta penetração do ativo, com o objetivo de atravessar a barreira lipídica e chegar ao alvo de ação, o melanócito. Isocell citrus® reduz a hiperpigmentação por promover ação inibitória na tirosinase.

Estudos demonstraram que sua ação despigmentante é semelhante à da hidroquinona e à da uva-ursina.

■ **Melatonina**

A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal em resposta à luz solar. Além dos seus efeitos no ciclo circadiano em mamíferos, mostrou inibir *in vitro* a síntese de melanina, de maneira dose-dependente.

Este hormônio interfere na atividade da tirosinase, sugerindo que seu mecanismo de ação ocorra no início do processo de melanogênese. Demonstrou-se também capaz de inibir os processos dependentes de AMP cíclico nas células pigmentadas. A concentração necessária para o clareamento cutâneo ainda não foi estabelecida. A melatonina apresenta atividade anti-inflamatória na dosagem a partir de 0,6 mg/cm².

■ **Niacinamida**

A niacinamida é a forma amida da vitamina B₃, com capacidade de impedir a transferência dos melanossomas aos queratinócitos. Estudos demonstraram a efetividade da niacinamida a 3,5% combinada com o retinil palmitato na melhora da hiperpigmentação.

■ **Paper mulberry**

O extrato de *Paper mulberry* (papel de amoreira) é um inibidor da tirosinase, que é isolado das raízes de uma árvore ornamental, *Broussonetia papyfera*. Em um estudo coreano, a inibição da atividade da tirosinase pelo papel de amoreira foi comparada à da hidroquinona e à do ácido kójico.

A concentração inibitória de 50% de papel de amoreira foi relatada como sendo 0,396% versus 5,5% para hidroquinona

e 10% para ácido kójico. Um teste de contato usando extrato de papel de amoreira a 1% não mostrou irritação cutânea significativa em 24 e 48 h. Embora o papel de amoreira tenha apresentado efeitos na inibição da tirosinase, não há estudos atuais que avaliem seu uso como cosmecêutico nas disfunções pigmentares.

■ Skin Whitening Complex®

É um fitocomplexo que age na diminuição da síntese de melanina e nos melanossomas depositados nos queratinócitos. É utilizado nas concentrações de 2 a 5%. Pode ser utilizado por gestantes, e os componentes de sua formulação são listados a seguir:

- Extrato de uva-ursina: rico em arbutin natural (beta-arbutin). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da atividade da tirosinase melanossômica e na supressão da síntese da tirosinase
- Biofermentado de *Aspergillus*: poder quelante do cobre, o qual é essencial para a atividade da tirosinase
- Extrato de *grapefruit* rico em extratos orgânicos: promove esfoliação química cutânea, removendo as células pigmentadas
- Extrato de arroz: rico em oligossacarídeos com função hidratante.

■ Soja

O papel cosmiátrico da soja é atribuído ao seu amplo espectro de atividade antioxidante. Atualmente, é utilizada na fabricação de produtos anti-idade e clareadores cutâneos.

Grãos de soja naturais contêm pequenas proteínas, inibidores de Bowman-Birk (IBB) e inibidores de tripsina de soja (ITS) com capacidade de reduzir os fagócitos de melanossomas dos queratinócitos, diminuindo assim a transferência de melanina. É importante lembrar que esse efeito cosmecêutico é encontrado apenas no leite de soja fresco, e não no leite de soja pasteurizado.

■ Vitamina C

A vitamina C é um antioxidante encontrado principalmente em frutas cítricas e vegetais de folhas verde-escuras. Três formas de vitamina C estão presentes nos cosmecêuticos: ácido L-ascórbico, ascorbila-6-palmitato e fosfato de ascoril magnésio. Apresenta propriedade despigmentante, interferindo na síntese de melanina por meio da interação com os íons de cobre no local ativo da tirosinase e redução da dopaquinona. Um derivado estável, o magnésio L-ascórbico ácido-2-fosfato (MAF), mostrou acelerar a despigmentação.

■ Extrato de semente de *Artocarpus heterophyllus* (Whitessence®)

É um agente despigmentante natural, utilizado nas concentrações de 1 a 3%, extraído das sementes da jaca asiática. As proteínas jacalin e artocapin inibem a fagocitose dos melanossomas e a transferência de melanina para os queratinócitos, com consequente clareamento cutâneo.

Os resultados *in vitro* demonstraram que o Whitessence® inibiu a fagocitose dos melanossomas em mais de 25%, de modo dose-dependente, promovendo o clareamento da pele e

a uniformização da coloração. Este estudo foi compatível com os resultados *in vivo* do clareamento cutâneo.

► Abordagem despigmentante alternativa

■ Ácido tranexâmico

É uma substância hidrofílica, inibidora da plasmina, classicamente utilizada como antifibrinolítico, que tem sido apontada como alternativa na abordagem do melasma. Estudos demonstraram que o uso tópico do ácido tranexâmico (AT) previne a pigmentação UV-induzida e seu uso intradérmico intralesional produz clareamento cutâneo.

Recentemente, comparou-se o uso do AT 3% tópico e injeções intradérmicas de AT 4 mg/dl, e ambos revelaram-se significativamente eficazes. No entanto, estudos adicionais são necessários para que se possa definir a dosagem ideal, a frequência de aplicações, bem como monitorar a manutenção dos resultados.

■ Ácido glicólico

O ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido extraído da cana-de-açúcar, com ação clareadora cutânea. Nas concentrações de 5 a 10%, observa-se um efeito epidérmico antioesão, resultando na aceleração da descamação dos queratinócitos pigmentados. Nas concentrações mais altas, 30 a 70%, o ácido glicólico causa epidermólise.

Diversos estudos demonstraram que a remoção das camadas superficiais da epiderme por meio de *peelings* de ácido glicólico pode aumentar a penetração de outros despigmentantes cutâneos, como a hidroquinona.

No tratamento do melasma, o ácido glicólico deve ser iniciado em baixas concentrações para evitar a irritação da pele ou indução de hiperpigmentação pós-inflamatória, especialmente em indivíduos de fotótipos mais altos. O uso da hidroquinona antes e depois do *peeling* pode atenuar o risco dessas alterações pigmentares. Além disso, a adição de ácido glicólico a formulações de hidroquinona parece aumentar a sua eficácia, graças ao aumento na penetração.

■ Albatin®

É um ativo despigmentante derivado do aminoácido L-alanina que inibe a atividade enzimática da tautomerase dopacromos, a qual é responsável pela polimerização dos grânulos de melanina no interior dos melanossomas. Essa polimerização está ligada à coloração do pigmento formado que, por oxidação, transforma-se em eumelanina (pigmento escuro) ou feomelanina (pigmento claro). É utilizado nas concentrações de 0,5 a 1,5%, e sua associação com outros despigmentantes como ácido kójico, arbutin, derivados da vitamina C, é indicada com o objetivo de maximizar o clareamento cutâneo.

■ Extrato de *Ascophyllum nodosum* (Algowhite®)

É um ativo clareador multifuncional, obtido de uma alga marrom. Quando há exposição cutânea aos raios UV, os queratinócitos liberam mediadores pró-inflamatórios, como a ET-1,

que, em grandes proporções, estimula a síntese da enzima tirosinase, bem como a proliferação, migração e formação dos dendritos dos melanócitos.

Algowhite® diminui a ET-1 liberada pelos queratinócitos, inibe a enzima tirosinase e acelera o *turnover* celular, com efeito antioxidante. É utilizado nas concentrações de 2,5 a 5%, podendo ser associado a clareadores que agem em etapas distintas da síntese de melanina.

■ Antipollon HT®

É um silicato de alumínio sintético, finamente granulado, de ação adsorvente da melanina depositada nos queratinócitos. É o único despigmentante de ação física que atua após a síntese da melanina. Recomenda-se sua associação com outros ativos despigmentantes na concentração de 0,5%.

■ Melanozima (Ellure®)

Também conhecida como lignina-peroxidase, extraída de cogumelo, apresenta propriedade despigmentante ao agir na melanina depositada nos queratinócitos. O produto foi aprovado pela FDA, mas ainda não é comercializado em muitos países. Ellure® pode ser utilizado 2 vezes/dia, inclusive em grávidas, sem efeitos colaterais como os da hidroquinona.

■ Idebenona

É um análogo sintético da coenzima-Q que apresenta propriedades antioxidantes e clareadoras. Diversos estudos apontam seu uso nas doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, depressão e hepatopatias.

O efeito despigmentante da idebenona se deve à semelhança química com a molécula da hidroquinona, porém, reduz significativamente os efeitos colaterais da mesma. IDB-*light* é a idebenona comercializada na forma lipossomada, o que aumenta a permeação do ativo e o protege do processo de oxidação. Cicloidebenon é outra apresentação da idebenona; porém, encapsulado por ciclodextrina. Esta modificação da molécula da idebenona promove sua liberação gradativa e efeito hidratante proporcionado pelas ciclodextrinas. A concentração de idebenona pura varia entre 0,5 a 1%, de IDB-*light* de 5 a 10% e Cicloidebenon de 0,5 a 3%.

■ Lumixyl®

O produto de ação despigmentante é um combinado de decapeptídios responsável pela inibição da tirosinase, cuja penetração pode ser aumentada se aplicado após uma base de ácido glicólico a 20%. *In vitro*, a associação de decapeptídios mostrou-se 17 vezes mais potente que a hidroquinona a 2%. Foi aprovado pela FDA, mas também ainda não está disponível no Brasil.

■ Metimazol

É um fármaco consagrado no tratamento do hipertireoidismo. O seu uso tópico resultou em ação clareadora cutânea, sem efeito nos hormônios tireoidianos. Tem a capacidade de inibir a peroxidase, que modula produção da Dopa, di-hidroxi-indolona e benzotiazinas, e da tirosinase. Apresenta bons

resultados antimelanogênese em animais e, também, para hiperpigmentação pós-inflamatória.

■ Mequinol®

É uma molécula modificada de hidroquinona, em que o grupo benzila é substituído pelo metil, resultando em mono-metil éter de hidroquinona. Sabe-se que há eficácia e segurança do uso de mequinol a 10% durante 3 meses no tratamento do melasma, com resultados satisfatórios. As formulações com mequinol são indicadas para uso noturno. Eritema transitório e sensação de queimação são efeitos após aplicação do produto, com desaparecimento em instantes.

■ Nano White®

É um composto de lipossomas que contém arbutin, vitaminas C, E, ácido linoleico, glutathione e lecitina. Essa apresentação possibilita maior permeação dos ativos despigmentantes sem causar irritabilidade cutânea.

O mecanismo de ação do Nano White® consiste na inibição da tirosinase e ação antioxidante das vitaminas C, E e F (ácido linoleico), visto que a síntese de melanina é um processo oxidativo. A glutathione, por sua vez, é um potente agente redutor que age sobre a tirosinase, diminuindo sua atividade; é utilizada nas concentrações de 2 a 5%.

■ Rucinol (4-N-butilresorcinol)

É um derivado sintético do resorcinol; tem a capacidade de inibir a tirosinase e a proteína-1 relacionada com a tirosinase (TRP-1), a qual catalisa a oxidação do ácido 5,6 di-hidroxi-indol-2-carbolílico (produto melanogênico intermediário).

Foi realizado um estudo com 32 mulheres com melasma, avaliadas por 24 semanas; na fase 1, com duração de 12 semanas, foi utilizado rucinol em uma hemiface e veículo na outra, 2 vezes/dia, associado ao filtro solar FPS60; na fase 2, com duração também de 12 semanas, foi orientado o uso de rucinol em ambas as hemifaces e filtro solar FPS60. O resultado obtido foi uma resposta boa a moderada no clareamento do melasma em 78% das voluntárias.

■ Undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite MSH®)

É um despigmentante que promove a redução da ligação do α -MSH (hormônio melanotrófico-alfa) aos seus receptores, com diminuição na síntese de eumelanina. Pode ser associado a outros ativos clareadores, como alfa-hidroxiácidos, ácido kójico, arbutin, hidroquinona e VCP-Mg. É utilizado nas concentrações de 1 a 2%.

► Conclusão

Observa-se o surgimento de novas classes de clareadores cutâneos, principalmente agentes despigmentantes naturais para abordagem do melasma. No entanto, apesar da literatura extensa, constantemente atualizada e revisada, as evidências de eficácia, especialmente para substâncias novas e menos consagradas, são limitadas, e algumas controvérsias persistem pela heterogeneidade e a escassez de estudos bem delineados.

► Bibliografia

- Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Intl J Dermatol*. 1991;30(12):893-5.
- Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res*. 2003;16:101-10.
- Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP. Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7):760-72. Review.
- Chan R *et al*. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):697-703.
- Costa A, Moisés TA, Cordero T *et al*. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):613-20.
- Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*. 2007;20:308-13.
- Ennes SB, Paschoalick RC, Mota De Avelar Alchorne M. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatolog Treat*. 2000;11(3):173-9.
- Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, De Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:36-9.
- Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM *et al*. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):415-21.
- Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1048-65.
- Haddad AL, Matos LF, Brunstein F *et al*. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone *versus* placebo in the treatment of melasma. *Intl J Dermatol*. 2003;42(2):153-6.
- Hassun KM, Bagatin E, Ventura KF. Melasma. *Rev Bras Med*. 2008;65:11-16.
- Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2010;18(2):124-9. Review.
- Kang HY, Ortonne JP. What should be considered in treatment of melasma. *Ann Dermatol*. 2010;22(4):373-8.
- Kim EH, Kim YC, Lee ES *et al*. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111-6.
- Lee JH, Park JG, Lim SH *et al*. Localized intradermal microinjection of Tranexamic acid for treatment of melasma in asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg*. 2006;32:626-31.
- Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(9):1-6.
- Mahé A, Ly F, Perret JL. Systemic complications of the cosmetic use of skin-bleaching products. *Intl J Dermatol*. 2005 Oct; 44(Suppl 1):37-8.
- Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-35. Review.
- Nikolaou V, Stratigos AJ, Katsambas AD. Established treatments of skin hypermelanoses. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(4):303-8.
- Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Euro Acad Dermatol Venerol*. 2006;20:781-7.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP *et al*. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;156(1):21-8.
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):195-202.
- Rendon M, Cardona LM, Bussear EW *et al*. Successful treatment of moderate to severe melasma with triple-combination cream and glycolic acid peels: a pilot study. *Cutis*. 2008;82(5):372-8.
- Rendon MI, Gaviria JI. Agentes despigmentantes. In: Draelos ZD. *Cosméticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 125-132.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N *et al*. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009;1(4):174-7.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Treatment of melasma: systematic review. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009;1(2):87-94.
- Sharquie KE, Al-Mashhadani SA, Salman HA. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg*. 2008;34:1346-9.
- Souza VM, Júnior DA. *Ativos dermatológicos* – edição especial. 1ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.
- Sun-Long C, Huang Liu R, Jin-Nan S *et al*. Toxicogenomics of kojic acid on gene expression profiling of a 375 human malignant melanoma cells. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(4):655-69.
- Taylor SC *et al*. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67-72.
- Torok HM. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with triple combination cream. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:223-30.

55

Unhas

Roberta Nakamura

Edileia Bagatin

Andreia Pizarro Leverone

Lilia Ramos dos Santos Guadanhim

- Introdução, 542
- Tratamentos cosméticos e cosmecêuticos para as unhas, 542
- Efeitos adversos do uso de onicocosmecêuticos, 544
- Conclusão, 546
- Bibliografia, 546

► Introdução

Onicocosmecêuticos são produtos cosméticos que contêm ingredientes ativos e influenciam a função biológica da unha. Apresentam propriedades terapêuticas e podem ser usados em casos de distrofias ungueais. Sua função é manter a saúde das unhas, melhorando seu aspecto.

O embelezamento e o cuidado com as unhas são hábitos sociais. Estima-se que existam 2.500 salões de beleza no Brasil e que, nas grandes metrópoles, haja cerca de 20 salões (com manicures e pedicuros) em cada bairro, demonstrando que, no Brasil, o cuidado com as unhas tornou-se um hábito cultural.

A saúde e a limpeza das unhas são essenciais para manter a autoestima de muitas mulheres. A indústria cosmética, valendo-se disso, estimula, cada vez mais, o seu embelezamento, vendendo produtos, que, muitas vezes, podem causar onico-distrofias significativas. Embora muitas mulheres possam usar cosméticos de unhas sem que eles provoquem consequências adversas, quando ocorrem problemas, é importante que se reconheçam as causas e trate-se a doença.

O fundamental para se evitarem problemas por cosméticos ungueais é a prevenção por meio da educação. É importante orientar os profissionais que trabalham com as unhas quanto ao excesso de manipulação da placa ungueal, cutícula e tecido periungueal, evitando trauma e formação de porta de entrada para diversos tipos de infecções.

O objetivo deste capítulo é discutir tipos de tratamentos cosméticos e cosmecêuticos direcionados para o embelezamento e as alterações ungueais, seus componentes básicos e uso, bem como seus efeitos adversos.

► Tratamentos cosméticos e cosmecêuticos para as unhas

■ Manicure

Unhas manicuradas representam um modo de adorno e de expressão pessoal ditada pelas tendências da moda. Modos de adorno incluem unhas esmaltadas, unhas artificiais, alongadores de unhas e produtos de tratamento.

A manutenção de uma unha saudável inclui o corte de acordo com os padrões da moda, melhorando simultaneamente a sua aparência estética. Idealmente, a placa ungueal deve ser aparada com a curvatura mais delicada possível, e os cantos das unhas devem permanecer intactos. Esta técnica é importante principalmente ao aparar as unhas dos pés porque eles frequentemente encravam em razão de pressão dos sapatos mal ajustados ou de trauma durante exercício.

■ Esmaltes

Esmaltes de unhas consistem basicamente em pigmentos suspensos em um solvente volátil para que formadores de filme sejam adicionados. Podem agir como protetores na prevenção do contato com água e detergentes e podem diminuir a evaporação da água da placa ungueal, aumentando assim a hidratação da unha.

Bases, esmaltes e finalizadores têm composição semelhante, sendo que as bases apresentam função de preencher e homo-

geneizar a superfície da placa ungueal, os esmaltes de pigmentar e os finalizadores de dar brilho.

A maioria dos esmaltes é uma mistura de diferentes componentes:

- Formadores de filme (15%): nitrocelulose, que é um componente à prova d'água e não sensibilizante, que forma um filme brilhante e aderente à lâmina ungueal.
- Resina termoplástica (7%): resina de formaldeído tolueno sulfonamida (TSFR), que promove adesão entre o esmalte e a unha, bem como aumenta o brilho e a rigidez.
- Plastificante (7%): normalmente ftalato dibutílico e cânfora, que melhoram a flexibilidade e impedem o encolhimento.
- Diluentes (70%): butil tolueno ou acetato de etila e álcool isopropílico, que possibilitam que os outros componentes do esmalte permaneçam líquidos.
- Pigmento (0 a 1%).
- Agente de suspensão (1%): nem sempre é adicionado.

Dentre os formadores de filme em esmaltes de unhas, a nitrocelulose é o mais comumente usado. O filme formado é resistente e atóxico, adere bem à placa ungueal e possibilita trocas de gases, fator importante para saúde da unha. As resinas e os plastificantes são adicionados com objetivo de aumentar a flexibilidade do filme no esmalte. A resina mais utilizada é o formaldeído tolueno sulfonamida.

A variedade de cores de esmaltes de unhas se deve à adição de corantes orgânicos, certificados por órgãos de saúde, ou inorgânicos, que contêm baixos padrões de metais pesados.

■ Esmaltes enrijecedores e fortalecedores

Há variações de esmaltes com fórmulas enrijecedoras e fortalecedoras, com adição de várias substâncias como queratina, vitaminas, cálcio, óleos e fibras naturais, Teflon e seda. O uso prolongado de bases fortalecedoras pode, paradoxalmente, tornar as unhas frágeis e quebradiças (Figuras 55.1 e 55.2), uma vez que promovem o aumento da densidade da unha e diminuição de sua flexibilidade. A necessidade de remoção periódica dos fortalecedores também pode contribuir para a fragilidade ungueal em razão do ressecamento provocado pelos removedores de esmalte.

A maioria das bases fortalecedoras disponíveis no mercado apresenta 1 a 2% de formaldeído, substância que altera



Figura 55.1 Exemplo de unha frágil: onicorrexe.



Figura 55.2 Exemplo de unha frágil: onicosquizia.

permanentemente a estrutura da placa ungueal por meio da reticulação da queratina. Dessa maneira, promove aumento da rigidez da placa, com diminuição da flexibilidade e aumento da força, resultando em um desequilíbrio que é responsável pela fragilidade ungueal. O mesmo ocorre com os produtos à base de alumínio a 5% em propilenoglicol. O que as pessoas realmente buscam são unhas fortes e flexíveis. As concentrações até 2% de formaldeído ainda são permitidas pelos órgãos de saúde. Acetatos, tolueno, nitrocelulose, acrílico, poliamida e resinas são usados para reforço estrutural da lâmina ungueal. Alguns produtos contêm 1% de fibras de náilon e são conhecidos como enrijecedores de unhas desfibrados. Outros aditivos usados supostamente para fortalecer a unha incluem proteínas hidrolisadas, extratos vegetais modificados, glicerina, propilenoglicol e sais metálicos.

Esmaltes adesivos

Esmaltes adesivos (*stick-on nail dressings*) são filmes sintéticos e finos, com superfície adesiva, que se fixam fortemente sobre as unhas. Inicialmente, podem causar superidratação da unha, porém, após a remoção do filme, a lâmina torna-se frágil e fina. O efeito cosmético final é pobre.

Esmaltes hidrossolúveis

Os esmaltes solúveis em água são muito utilizados como onicocosméticos visando melhorar a hidratação e a descamação da placa ungueal. Atualmente, as substâncias mais utilizadas são os compostos ricos em sílica orgânica, como o Nonychosine V® e, mais recentemente, o *Equisetum arvense* (cavalinha).

Formulações à base de *Equisetum arvense* (extrato medicinal) e metilsulfonil metano (doador de enxofre) em solução hidroalcoólica são parte da nova tecnologia baseada no uso de derivados de quitosana como formadores de filme e veículo para ativos para unhas.

O *Equisetum arvense* é fonte de sílica orgânica e atua no fortalecimento e enrijecimento da unha. A hidroxipropil quitosana (HPCH) é um agente formador de filme invisível, com

alta plasticidade e afinidade pela queratina, sendo um excelente carreador de ativos, além de melhorar a hidratação da unha. O doador de enxofre estabiliza a lâmina ungueal por sua ação nas pontes de sulfeto e, assim, aumenta a qualidade da lâmina, podendo auxiliar no crescimento da unha. Por ser hidrossolúvel, não há dano associado ao uso de removedores.

Por ser uma substância hidrossolúvel, o produto deve ser aplicado 1 vez/dia, sobre as unhas secas, à noite. As mãos não devem ser lavadas por pelo menos 6 h. Ainda não há consenso sobre o tempo de uso, mas os resultados começam a ser notados após 2 semanas. Recomenda-se uso por período mínimo de 12 semanas.

Há estudos que demonstram diminuição significativa da descamação lamelar (onicosquizia) na fragilidade ungueal, com melhora da aparência da unha. Onicólise, onicorrexe (estrias longitudinais) e diminuição da espessura da placa ungueal não apresentaram melhora com o tratamento.

Esmaltes hidrossolúveis também são usados em associação a substâncias antimicóticas, como o tioconazol e a ciclopiloxolamina para tratamento de onicomicose, necessitando de uso diário.

■ **Removedores de esmalte**

Os removedores de esmalte contêm solventes, como acetona, álcool, acetato de etil (menos ressecante) ou acetato de butil. Alguns removedores contêm substâncias gordurosas, como álcool cetílico, palmitato cetílico, lanolina, óleo de rícino e outros óleos sintéticos, que aumentam o tempo de evaporação da água; por isso, são aceitos como hidratantes oclusivos para unhas, com menor eficácia em relação aos solventes fortes e desidratantes utilizados para dissolver o esmalte de unhas.

■ **Removedores de cutícula**

A cutícula tem importante papel protetor contra infecções bacterianas e fúngicas, e sua manipulação deve ser cuidadosa. Pode ser removida mecanicamente ou ser empurrada e aparada quimicamente.

Os removedores de cutícula têm como mecanismo de ação a destruição da queratina, por meio da quebra das ligações de cistina. São formados por associação de substâncias alcalinas, em base líquida ou cremosa. Hidróxido de sódio e de potássio (2 a 5%) são os principais álcalis usados. Os umectantes como glicerina e propilenoglicol podem ser adicionados para diminuir a irritação e a evaporação de água, bem como para aumentar a viscosidade. Por serem substâncias cáusticas, deve-se atentar para o tempo de ação, uma vez que exposição prolongada pode causar irritação.

Há formulações mais suaves, porém menos efetivas, que contêm sais inorgânicos de fosfato trissódico ou pirofosfato tetrassódico. Bases orgânicas, como trolamina (triellanolina), também podem ser usadas.

Outro produto nesta categoria, conhecido como amaciador de cutícula, é o composto por amônio quaternário (3 a 5%), por vezes, combinado com ureia. O objetivo é suavizar a proteína cuticular e facilitar a remoção mecânica.

■ **Hidratantes para as unhas**

São cremes e loções que atuam como substâncias oclusivas. Vaselina ou lanolina e umectantes como glicerina e propilenoglicol são os mais frequentemente usados. Várias outras

substâncias com proteínas, fluoretos (hexafluorofosfato de amônia) e silício compõem diversas preparações. A adição de alfa-hidroxiácidos e ureia aumenta a capacidade de absorção de água da placa ungueal.

Hidratantes para unhas são otimizados por massagem e a aplicação seguida de oclusão com luva de algodão, de preferência à noite, por tempo mínimo de 3 meses. Exercem melhor função se as unhas forem primeiro submersas em água morna por 10 a 20 min. É fundamental interromper as atividades que contribuem para o ressecamento das unhas, como o contato frequente com água, detergentes, solventes ou removedor de esmalte. A maioria das preparações contém ácidos alfa-hidroxi, ácido láctico e ureia.

■ Óleos para unhas

Há uma grande quantidade de óleos para as unhas que contém óleo de jojoba, pantenol, bisabolol, vitaminas e aminoácidos.

Os ativos penetram na lâmina ungueal; no entanto, o papel das vitaminas sobre a unha não está claro. Alguns óleos podem ajudar a manter a umidade, deixando as unhas mais hidratadas e elásticas, prevenindo quebras.

■ Unhas postiças

Unhas postiças são “unhas” sintéticas pré-moldadas, que são aplicadas sobre a unha natural com uso de cola à base de etilcianoacrilato. Pode haver dermatite de contato alérgica relacionada com o uso da cola, e, por isso, as unhas não devem ser usadas por tempo superior a 48 h.

■ Unhas esculpidas

Unhas esculpidas são moldadas sobre a unha natural e, por isso, têm aspecto mais natural; podem ser de porcelana, gel e acrílicas (Figura 55.3).

As unhas acrílicas usam uma combinação de monômeros líquidos e polímeros em pó, que tomam forma após uso de aceleradores orgânicos (peróxido de benzoíla).



Figura 55.3 Unha de Acrygel®.

As unhas em gel são uma mistura à base de etilcianoacrilato e monômeros de polimetilmetacrilato; requerem o fenômeno de polimerização e enrijecimento.

Muitas pessoas não estão cientes de que as esculturas da placa ungueal, quando finalizadas, exigem mais cuidados do que as unhas naturais. Com a utilização contínua das unhas esculpidas, o acrílico da unha natural se perde, especialmente nas bordas. Essas bordas livres devem ser cortadas, e acrílico novo deve ser aplicado aproximadamente a cada 3 semanas para prevenir o desenvolvimento de um ambiente para a infecção. As unhas esculpidas crescem com a unha natural, e mais polímero deve ser adicionado proximalmente, dependendo da taxa de crescimento da unha. Esse procedimento é conhecido como o preenchimento suplementar.

Outra técnica utilizada é a combinação de unhas esculpidas com artificiais pré-formadas, que envolve a colagem de um pedaço de plástico pré-formado na dobra; em seguida, aplica-se uma quantidade menor de acrílico líquido para o restante da unha exposta natural. A unha natural pode ser visualizada sob a artificial.

■ Unhas fotocolladas

Variante das unhas esculpidas, são formadas a partir de um acrílico esculpido sobre a placa ungueal, sob luz de magnésio por 1 a 2 min. Essa técnica é semelhante à colagem restauradora de dentes. Seu uso está sendo descontinuado em razão de seus efeitos adversos.

► Efeitos adversos do uso de onicocosméticos

O uso generalizado de cosméticos ungueais pode resultar em reações adversas, contribuindo também para o surgimento de porta de entrada a infecções. Os efeitos adversos estão relacionados com uso dos onicocosméticos, materiais empregados e procedimentos. Educar e orientar sobre a noção dos sinais e sintomas de sensibilidade individual aos produtos utilizados, bem como sobre os métodos de uso e segurança, é fundamental para a prevenção.

■ Efeitos adversos causados por manicures

O efeito adverso mais comum no procedimento realizado por manicures é o trauma cuticular. A cutícula não deve ser removida ou traumatizada porque essa ação pode precipitar a formação de paroníquia, onicomiose ou onicodistrofia. Infelizmente, a cutícula é considerada desinteressante pela maioria das manicures porque dificulta a aplicação uniforme de esmalte de unha. A maioria dos problemas que surgem a partir dos cuidados de uma manicure está relacionada com a manipulação das cutículas (Figura 55.4).

■ Efeitos adversos dos esmaltes

A resina secundária, formadora de filme mais utilizada nos esmaltes, é formaldeído tolueno sulfonamida; no entanto, é a principal fonte de dermatite alérgica de contato em alguns esmaltes de unha. O North American Contact Dermatitis

Group concluiu que 4% dos resultados positivos do teste de contato alérgico (*patch test*) deveram-se a esta resina.

Esmaltes de unha também podem conter contas metálicas para ajudar na dispersão dos produtos antes da aplicação. Essas esferas contêm níquel, e, portanto, sensibilidade ao níquel pode ocorrer com o uso de esmalte de unhas.

Esmalte de unha hipoalergênico faz uso de resina de poliéster ou butirato acetato de celulose, diminuindo assim a chance de o indivíduo apresentar alergia. Porém, a sensibilidade é ainda possível.

A dermatite de contato alérgica ao esmalte pode se apresentar como rubor, edema e dor ao redor do dedo, podendo evoluir para latejamento, descolamento da unha ou dermatite a distância como, por exemplo, na pálpebra. As reações alérgicas podem evoluir com gravidade, necessitando de pronto atendimento médico.

Caso o paciente tenha apresentado sinais e sintomas sugestivos de dermatite de contato alérgica ao esmalte, deve-se submeter ao teste de contato alérgico (*patch test*) para determinar a substância química à qual o indivíduo é sensível e assim afastar o contato.

Outro problema dermatológico associado a esmaltes de unha inclui a descoloração da lâmina ungueal. A alteração da coloração é observada em decorrência do uso de pigmentos dissolvidos no esmalte em vez de pigmentos em suspensão, sendo mais comum em esmaltes vermelhos. A placa ungueal se torna amarelada após uso contínuo. A coloração desaparece sem tratamento, após remoção e descontinuação do uso do esmalte.

Granulações de queratina (manchas brancas finas, superficiais) e pseudoleuconíquia podem ocorrer em mulheres que aplicam novas camadas de esmalte sobre as camadas antigas, sem usar removedor (Figura 55.5).

O uso de esmalte de unha atua como uma barreira física, impedindo o contato direto de detergentes, bem como as agressões do efeito ultravioleta em uma placa ungueal de pequena espessura, comum na síndrome de unhas frágeis, e age como um protetor. Além disso, diminui a evaporação de água e aumenta a hidratação e a flexibilidade da placa.

■ Efeitos adversos dos enrijecedores de unhas

O uso de formaldeído é permitido como enrijecedor de unhas, em uma concentração de até 5%, sendo os mais usados, na concentração de 1%, pelo menor risco de dermatite de contato alérgica. Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) emitiu um alerta classificando o formol ou formaldeído como agente cancerígeno. Com este novo alerta, a tendência é a diminuição e a restrição do seu uso. O formaldeído é proibido no Japão. No mercado comum europeu, produtos que contêm formaldeído devem informar claramente este componente na bula ou no rótulo comercial.

Alterações dermatológicas adversas incluem dermatite de contato alérgica, dermatite de contato por irritante primário, evoluindo com onicólise, queratose subungueal, hemorragia subungueal reversível, coloração azulada da placa ungueal, latejamento e dor, além de ressecamento da placa e da região periungueal.

■ Efeitos adversos dos removedores de esmaltes

O ressecamento referido nas unhas em uso constante de esmaltes deve-se ao uso de removedor de esmaltes à base de acetona. A tendência atual é o uso de removedores livres do solvente acetona, utilizando em sua fórmula outro tipo de solvente, como etil acetato, emolientes e óleos, que ajudam na hidratação.

O removedor pode irritar região periungueal e também contribuir para fragilidade da placa, evoluindo com unhas ressecadas, quebradiças e onicosquiza.

■ Efeitos adversos dos removedores de cutículas

Removedores de cutícula também podem danificar a placa ungueal devido à superidratação local e amolecimento. Em razão do alto teor de álcalis destes produtos, pode haver dermatite de contato por irritante.



Figura 55.4 Trauma causado por manicure em razão de manipulação de cutícula.



Figura 55.5 Granulação de queratina causada por excesso de uso de esmalte.

■ Efeitos adversos dos hidratantes da placa ungueal

Ácidos alfa-hidroxi, ácido láctico e ureia podem causar dermatite de contato, ardor e irritação em indivíduos sensíveis. Feridas ou fissuras na região periungueal podem arder se altas concentrações destas substâncias forem utilizadas. A maioria das preparações deve conter pouca concentração dos agentes ativos.

■ Efeitos adversos dos alongadores ungueais

Unhas de plástico pré-formadas que utilizam cola de adesão à base de metacrilato e unha esculpida que utiliza mistura acrílica (monômero e polímero) são possíveis causas de dermatite de contato alérgica. Seus componentes, como etila, isobutila, metacrilato tetra-hidrofurfurílico e monômero líquido, são sensibilizantes.

As unhas fotocoladas podem levar a foto-onicólise e parestesias. Já a remoção traumática das unhas artificiais pode resultar em onicosquiza e *pitting* ungueal.

As unhas em gel hipoalergênicas não contêm ácido metacrílico, porém também podem causar dermatite de contato pelos outros componentes.

A remoção das unhas esculpidas quando ocorre reação alérgica pode ser feita por meio de imersão em acetona, exceto para as unhas em gel, que requerem abrasão do produto. Caso contrário, elas serão removidas com o crescimento da unha.

Os efeitos adversos causados pelas unhas artificiais são: prurido no leito ungueal, dor, parestesia, reação eczematosa, onicólise, perda da unha (temporária ou permanente), aumento da suscetibilidade a onicomiose e paroníquia.

Após a aplicação das unhas artificiais, pode-se notar que a unha natural cresce mais fina e quebradiça e, algumas vezes, descorada. Reações irritativas aos monômeros são possíveis e se manifestam como hiperqueratose subungueal com ou sem onicólise.

lezamento das unhas, sendo capaz de reconhecer as possíveis causas de distrofias ungueais que esses produtos e seu manejo podem causar.

► Bibliografia

- Baran R, André J. Side effects of nail cosmetics. *J Cosmetic Dermatol.* 2005; 4:204-9.
- Baran R, Schoon D. Nail beauty. *J Cosmetic Dermatol.* 2004; 3:167-70.
- Baran, R. Nail cosmetics – allergies and irritations. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3:547-54.
- Chang RM, Hare AQ, Rich P. Treating cosmetically induced nail problems. *Dermatol Ther.* 2007; 20:54-9.
- Draelos, ZD. Nail cosmetic issues. *Dermatologic clinics.* 2000; 18(4): 675-83.
- Draelos ZD, Scher RK, Vinson RP *et al.* *Cosmetic of nails.* Apr 30, 2009; Emedicine.medscape.com.
- Gayoso CW, Mendonça IRSM, Azulay RD. O estudo das unhas. *An Bras Dermatol.* 1992; 67:169-81.
- Haneke E. Onychocose. *J Cosmetic Dermatol.* 2006; 5:95-100.
- Helsing P, Austad J, Tailberg HJ. Onycholysis induced by nail hardener. *Contact Dermatitis.* 2007; 57:280-1.
- Hirata SH, Enokihara MY, Eduardo CCP. Unhas. In Bagatin E. Distúrbios Aneixiais e Glandulares. In Rotta O. *Guia de dermatologia – clínica, cirúrgica e cosmética.* In Schor N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP – EPM. Manole, Barueri – SP. 1ª ed. 2008. p. 453-458.
- Hirata SH, Yamada S, Almeida FA *et al.* Dermoscopic examination of the nail bed and matrix. *Int J Dermatol.* 2006; 45(1):28-30.
- Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, Tomomori-Yamashita J, Enokihara MY, Paschoal FM *et al.* Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(5):884-6.
- Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti, A. Nail cosmetics in nail disorders. *J Cosmetic Dermatol.* 2007; 6:53-8.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* Artes Médicas. São Paulo – SP. 3ª ed., 2007. p. 441-453.
- Scheinfield N, Dahadah MJ, Scher R. Vitamins and minerals: their role in nail health and disease. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6:782-7.
- Sparavigna A, Setaro M, Genet M, Frisenda L. Equisetum arvense in a new transungual technology improves nail structure and appearance. *J Plast Dermatol.* 2006; 2:1.
- Sternberg F, Monteiro EO, Bagatin E, Talarico S. Cuidados com as unhas. *Res Bras Med.* 2009; 66:20-4.

► Conclusão

Sugere-se que o dermatologista se familiarize com os onicocsmecéticos, bem como com as atuais tendências no embe-

56

Periprocedimento Dermatológico

Luciana Takata Pontes

Arash Kimyai-Asadi

Fernanda Galhardo de Camargo Soares

- Introdução, 548
- Processo de cicatrização, 548
- Cosmecêuticos, 548
- Conclusão, 550
- Bibliografia, 550

► Introdução

O uso de cosmecêuticos no perioperatório das cirurgias dermatológicas é um assunto cada vez mais comum no dia a dia do dermatologista. A complementação cosmecêutica ao tratamento cirúrgico pode exercer um papel relevante no resultado final do procedimento. Os cremes à base de ácido retinoico e hidroquinona, por exemplo, são comumente prescritos pelos dermatologistas no período de preparação da pele para alguns tipos de procedimentos dermatológicos, como *peelings* químicos. No pós-operatório, há alguns produtos eficazes e outros em estudo para garantir melhor cicatrização e menor risco de formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. Neste capítulo, serão abordados alguns aspectos sobre este assunto, levando-se em consideração a experiência dos autores e os estudos publicados.

► Processo de cicatrização

As feridas cutâneas resultam de solução de continuidade da pele (p. ex., incisões cirúrgicas ou danos traumáticos, incluindo queimaduras). O processo de cicatrização, que representa a tentativa de restaurar a integridade da pele, acontece por meio de diferentes fases (Figura 56.1).

O processo de cicatrização tem início com a hemostasia local, com formação de *plugs* de fibrina, que, inicialmente, preenchem a lesão. Logo depois, há uma fase inflamatória, na qual ocorre migração de neutrófilos, que estimulam o recrutamento de monócitos, macrófagos e linfócitos. Há eliminação dos microrganismos e secreção de fatores de crescimento e citocinas que, então, modulam todo o processo. As células inflamatórias associadas a fibroblastos e vasos sanguíneos da

derme adjacente e profundidade produzem uma matriz temporária de tecido de granulação, que será o substrato ideal para a migração e a proliferação celular. As células epidérmicas se proliferam e se dirigem ao tecido de granulação, e ocorre uma contração das bordas da ferida pela ação dos elementos contráteis dos miofibroblastos.

Na evolução do processo, as células imunes, os fibroblastos e as células endoteliais entram em apoptose e os fibroblastos remanescentes produzem colágeno dos tipos I e III. No remodelamento final, há diminuição relativa nos níveis de fibronectina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e colágeno do tipo III da matriz temporária, com aumento dos níveis de colágeno do tipo I, o qual se organiza formando a cicatriz madura.

Se essas fases não ocorrerem normalmente, podem surgir feridas crônicas ou mesmo cicatrizes hipertróficas e queloides. Tudo depende do equilíbrio entre células, mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e todos os outros fatores que interferem na resposta cicatricial. Entender a patogênese molecular desse processo favorece a descoberta de novas substâncias e produtos que tenham uma ação efetiva no processo de cicatrização cutânea.

► Cosmecêuticos

■ Pré-procedimento

Nesse período, o uso de cosméticos se restringe principalmente à aplicação de cremes derivados de ácido retinoico e hidroquinona. Geralmente, esses produtos são aplicados alguns dias a semanas antes de procedimentos, como os *peelings*. O ácido retinoico, por aumentar a proliferação dos queratinócitos, a angiogênese e a neocolagênese, ajuda na capacidade de cicatrização; já a hidroquinona diminui a resposta dos

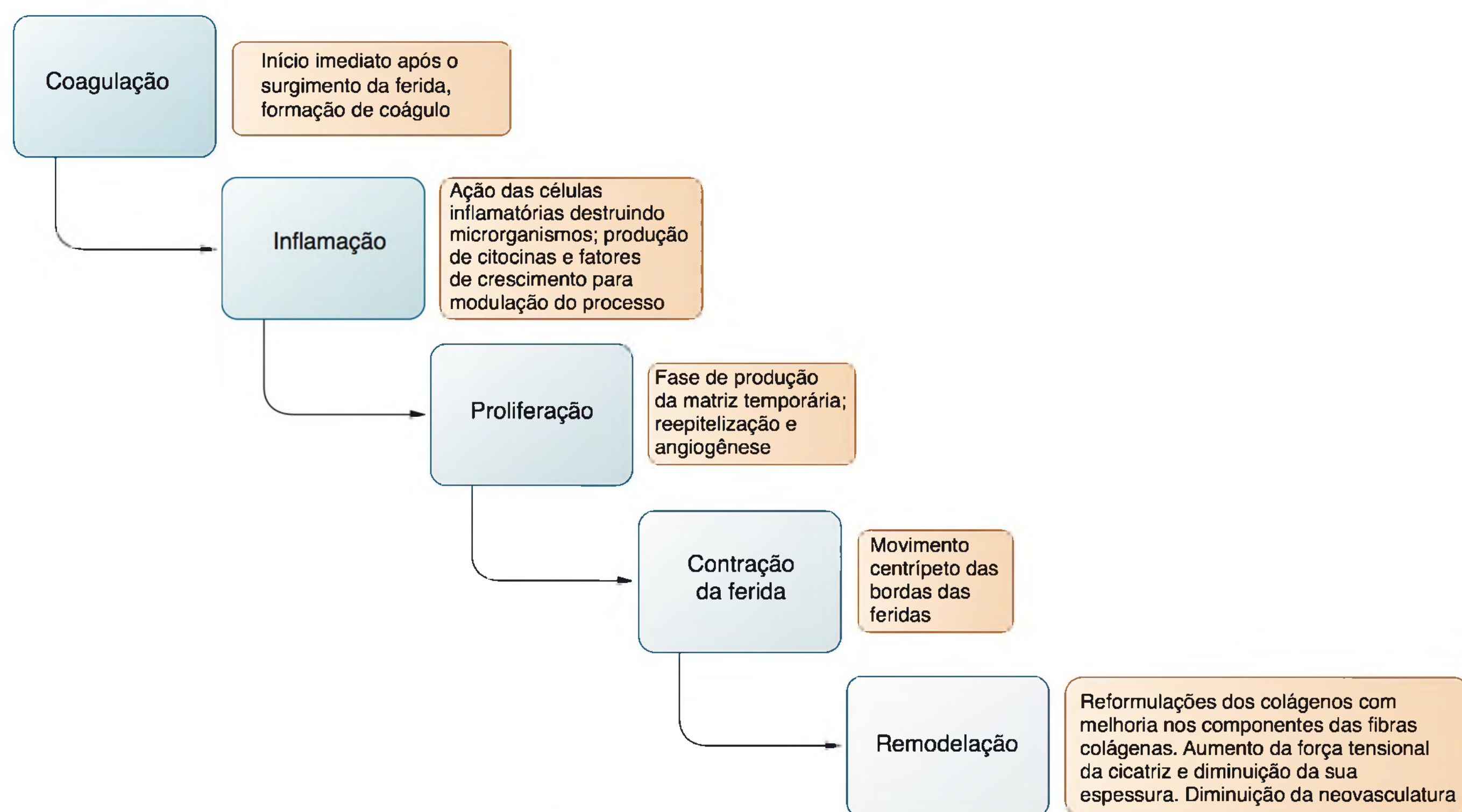


Figura 56.1 Resumo das fases da cicatrização.

melanócitos, sendo importante na prevenção da hiperpigmentação pós-inflamatória.

■ Pós-procedimento

Na experiência dos autores, nesta etapa do procedimento, “quanto menos, melhor”. Para que o dermatologista não se surpreenda com evoluções catastróficas, como, por exemplo, resultados inestéticos à custa de dermatites de contato (irritativas, principalmente), é apresentado na Tabela 56.1 um resumo dos ativos usados nesta fase, bem como, a seguir, alguns cosmecêuticos de uso pouco questionável.

Petrolatum

Os derivados do *petrolatum* são hidratantes comumente utilizados no pós-operatório de procedimentos dermatológicos. A principal função deles é a umidificação da ferida, evitando a formação de crostas endurecidas, que funcionam como barreira à formação do novo tecido no local.

Na ferida cutânea, há perda das propriedades normais de retenção de água. Além disso, o exsudato inflamatório da superfície da lesão resseca, forma a crosta e funciona como uma barreira para infecções externas; porém, evita a migração de células epidérmicas pela superfície da lesão. Uma ferida que se mantém umedecida reepiteliza-se mais rapidamente que aquela na qual há crosta. Curativos oclusivos não permeáveis facilitam a formação de uma base gelatinosa contendo fibronectina e fibrina que favorecem a formação de uma matriz para a migração das células epidérmicas.

A umidificação da ferida cirúrgica com derivados de *petrolatum* é a opção que oferece melhores resultados no pós-operatório de cirurgias de retirada de tumores de pele, como a cirurgia micrográfica de Mohs.

Orienta-se o paciente a aplicar o produto 2 vezes/dia e ocluir o local com um curativo. Deve-se manter a aplicação e oclusão até a retirada dos pontos. Se, após a ablação dos pontos, ainda

permanecer uma área para cicatrização por segunda intenção, mantém-se a aplicação seguida de oclusão. Um trabalho realizado em feridas abertas de ratos mostrou que as tratadas com produtos derivados de *petrolatum* cicatrizaram mais rapidamente que aquelas nas quais não se utilizou nenhum tipo de agente hidratante. Ocasionalmente, podem provocar irritação local e piora da acne, principalmente quando utilizados na região facial.

Extrato de cebola

No mercado, vêm sendo lançados produtos que contêm derivados de extratos de cebola para uso tópico, com o intuito de melhorar o aspecto, a textura e a sintomatologia de cicatrizes cirúrgicas. São produtos muito vendidos mundialmente.

Estudos *in vitro* sugerem que os extratos de cebola favorecem a cicatrização de feridas por estabilizar os mastócitos, diminuindo a inflamação, inibindo a atividade dos fibroblastos e reduzindo o risco de infecções. Além disso, um estudo em orelhas de coelhos demonstrou melhora na organização do colágeno nas cicatrizes tratadas com esse tipo de produto. Apesar desses dados laboratoriais, estudos clínicos não comprovaram os benefícios do uso dos extratos de cebola nas feridas pós-operatórias.

A aparência pós-operatória de cicatrizes tratadas com extrato de cebola em gel não é diferente quando comparada ao uso de um hidratante a base de *petrolatum*; no entanto, este propicia melhora do eritema, não visto com o gel a base de cebola. Mais uma vez, pode-se concluir que um fator essencial para um processo de cicatrização bem-sucedido é a umectação do local cirúrgico, que, na maioria das vezes, pode-se alcançar facilmente com emolientes derivados do *petrolatum*.

Vitamina E

A vitamina E e seus derivados também são muito populares no tratamento de cicatrizes. A vitamina E tem sido testada para

Tabela 56.1 Resumo dos ativos usados para fase pós-procedimento.						
Princípio ativo	Petrolatum	Extrato de cebola	Vitamina E	Gel de silicone	Ácidos graxos essenciais (ômega 3, ômega 6 e ômega 9)	Extrato de cebola associado à alantoína e à heparina
Forma de atuação	Umidificação da ferida, evita formação de crostas	Diminuição da inflamação, da atividade dos fibroblastos e do risco de infecção	Antioxidante, umectante	Oclusão e umidificação, diminuindo atividade capilar e deposição de colágeno pelos fibroblastos	Inibição de citocinas pró-inflamatórias, promoção da cicatrização tecidual	Ação hidratante, anti-inflamatória e de inibição da produção de colágeno
Forma de utilização	2 × ao dia com oclusão sobre área operada até retirada de pontos ou cicatrização do local	Aplicar fina camada 3 × ao dia após retirada dos pontos ou cicatrização da ferida, por aproximadamente de 3 a 6 meses	Da mesma forma que os derivados de <i>petrolatum</i>	Aplicar fina camada 2 × ao dia sobre lesão completamente cicatrizada ou após a retirada dos pontos por pelo menos 2 meses	Uso nas áreas em cicatrização de 2 a 3 vezes ao dia	Várias vezes ao dia sobre a pele ou tecido escarificado. Nos casos de cicatrizes antigas, realizar oclusão noturna. Tratamento por várias semanas
Comprovação científica	Fortes evidências - melhora do eritema e do aspecto final da cicatriz	Estudos americanos não comprovam benefícios para uso em cicatrizes. Muito utilizado na Europa	Moderada evidência de que não há benefício e a possibilidade de ocorrer piora das cicatrizes	Fortes evidências científicas do uso na prevenção e tratamento de cicatrizes hipertróficas	Poucos estudos	Muito utilizado na Europa. Moderada evidência no uso para melhora clínica das cicatrizes
Efeitos colaterais	Raros casos de irritação e de piora de acne nas áreas mais suscetíveis	Irritação, prurido e piora da acne em áreas suscetíveis	Dermatite de contato frequente	Raros casos de irritação	Irritação caso haja hipersensibilidade a componentes da fórmula	Irritação caso haja hipersensibilidade a componentes da fórmula

o tratamento de diversas afecções cutâneas, e há especulações de que um produto a base dessa vitamina, aplicado topicamente, facilita a cicatrização e melhora o aspecto cosmético de queimaduras, feridas e lesões pós-operatórias.

Diversos produtos cosméticos contêm a vitamina E como antioxidante e umectante. Como umectante, a vitamina E melhora a hidratação da pele. Como antioxidante, teoricamente, teria o papel de prevenir uma cicatrização anormal por diminuir os danos celulares causados pelos radicais livres liberados pelos neutrófilos na fase inflamatória da cicatrização.

Um estudo duplo-cego mostrou que o uso de creme à base de *petrolatum* com vitamina E sobre cicatrizes de cirurgias de retirada de tumores cutâneos não teve nenhum benefício se comparado ao uso de creme à base de *petrolatum* sem vitamina E. Além disso, 33% dos pacientes em uso do produto com vitamina E desenvolveram dermatite de contato, sendo que não houve nenhum caso de dermatite de contato no grupo do emoliente sem vitamina E.

Gel de silicone

Comumente utilizado na prevenção e no tratamento de cicatrizes hipertróficas. Apesar de diversos estudos clínicos demonstrarem sua efetividade, não se sabe exatamente qual seu mecanismo de ação. Acredita-se que o silicone atue pela promoção da hidratação e oclusão, diminuindo o exsudato capilar local e o depósito de colágeno.

A literatura fornece evidências para o uso do gel de silicone nas feridas pós-cirúrgicas. Há estudos clínicos randomizados que demonstram que o uso do gel de silicone nas cicatrizes por alguns meses após a retirada dos pontos resulta em melhora significativa do aspecto das cicatrizes tratadas com tal produto.

Ácidos graxos essenciais: ácido linoleico (ômega-6), ácido oleico (ômega-9) e ácido linolenico (ômega-3)

O uso tópico dos ácidos graxos essenciais nas doenças de pele vem sendo amplamente discutido nos últimos anos.

Estudos *in vitro* sugerem que tais substâncias atuam na manutenção, maturação e diferenciação do estrato córneo, formação e secreção de corpos lamelares, inibição de citocinas pró-inflamatórias, promoção da cicatrização tecidual e indução de apoptose de células com potencial maligno. Estudos clínicos randomizados devem ser realizados para que se confirme que seu uso tópico seja de real valor no processo de cicatrização cutânea e no tratamento das doenças de pele.

Extrato de cebola associado à alantoína e à heparina

Esse tipo de produto é cada vez mais utilizado no nosso meio. Ele associa derivados de extratos de cebola (já discutido anteriormente) com alantoína (que exerceria função cicatrizante e hidratante) e heparina (que teria uma função anti-inflamatória e inibitória da polimerização do colágeno).

Há trabalhos que comparam o uso de creme à base de extrato de cebola, alantoína e heparina *versus* gel de silicone ou em lâminas aderentes no tratamento de cicatrizes hipertróficas. Observou-se que os tratamentos à base de silicone foram superiores aos com creme estudados nas cicatrizes hipertróficas pós-queimaduras. Outros trabalhos que compararam pacientes que fizeram uso de tal associação cosmecêutica com pacientes sem tratamento mostraram melhora clínica das cicatrizes no grupo submetido ao uso dessa associação.

► Conclusão

Com o aumento das cirurgias dermatológicas e com a crescente preocupação com o resultado estético pós-procedimento, tem surgido no mercado inúmeros produtos que visam à melhora da cicatriz cirúrgica. Cabe ao dermatologista conhecer cada produto e indicá-lo de modo consciente, levando sempre em consideração as características de seu paciente e o custo-benefício de cada tratamento.

► Bibliografia

- Baumann LS, Spencer J. The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg.* 1999;25:267-9.
- Chan KY, Lau CL, Adeed SM *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1013-20; discussion 1021-2.
- Chung VQ, Kelley L, Marra D, Jiang SB. Onion extract gel *versus* petrolatum emollient on new surgical scars: prospective double-blinded study. *Dermatol Surg.* 2006 Feb;32(2):193-7.
- De Giorgi V, Sestini S, Mannone F *et al.* The use of silicone gel in the treatment of fresh surgical scars: a randomized study. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Aug;34(6):688-93. Epub 2009 Mar 14.
- Dorsch W, Schneider E, Bayer T *et al.* Anti-inflammatory effects of onions: inhibition of chemotaxis of human polymorphonuclear leucocytes by thiosulfates and capsaenes. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1990;92:93-42.
- Draeos ZD, Rizer RL, Trookman NS. A comparison of postprocedural wound care treatments: do antibiotic-based ointments improve outcomes? *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar;64(3 Suppl):S23-9.
- Gragani A, Warde M, Furtado F *et al.* Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars or keloids in burns. *Arch Dermatol Res.* 2010 Jan;302(1):1-4.
- Heine H. Narbenbehandlung durch transepidermale heparinisierung. *Therapeutikon.* 1989; 6:369-375.
- Heine H. Transkutane heparintherapie. *Medwelt.* 1983; 34(20/83):602-604.
- Ho WS, Ying SY, Chan PC *et al.* Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial. *Dermatol Surg.* 2006 Jul;32(7):891-6.
- Jackson BA, Shelton AJ. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg.* 1999 Apr;25(4):267-9.
- Karagoz H, Yuksel F, Ulkur E, Evinc R. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars. *Burns.* 2009 Dec;35(8):1097-103. Epub 2009 Sep 18.
- Little JW, Bickley HC, Daugherty WB *et al.* Effect of Aquaphor Ointment on Wound Healing. *J Dent Res.* 1972 51: 1672.
- McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol.* 2010 Jul-Aug;28(4):440-51.
- McGrath JA, Breathnach SM. In: Burns T, Breachnach SM, Cox N *et al.* eds. Rook's Textbook of Dermatology. *Blackwell Science.* 2004: 11.1-11.
- Morganroth P, Wilmot AC, Miller C. Over-the-counter scar products for post-surgical patients: disparities between online advertised benefits and evidence regarding efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Dec;61(6):e31-47.
- Pawlikowska-Pawlega B, Gawron A. Effect of quercetin on the growth of mouse fibroblast cells *in vitro*. *Pol J Pharmacol.* 1995; 47:531-5.
- Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:177-83; discussion 184-6.
- Sheth VM, Weitzul S. Postoperative topical antimicrobial use. *Dermatitis.* 2008 Jul-Aug;19(4):181-9.
- Signorini M, Clementoni MT. Clinical evaluation of a new self-drying silicone gel in the treatment of scars: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg.* 2007; 31:183-7.
- Trookman NS, Rizer RL, Weber T. Treatment of minor wounds from dermatologic procedures: a comparison of three topical wound care ointments using a laser wound model. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar;64(3 Suppl):S8-15.
- van der Wal MB, van Zuijlen PP, van de Ven P *et al.* Topical silicone gel *versus* placebo in promoting the maturation of burn scars: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Aug; 126(2):524-31.
- Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(5-6):193-202.

Psoríase

Jackson Machado-Pinto
Michelle dos Santos Diniz

- Introdução, 552
- Hidratantes, 552
- Queratolíticos, 553
- Outras substâncias, 553
- Conclusão, 553
- Bibliografia, 553

► Introdução

Há uma grande variedade de produtos cosmecêuticos relacionados ao envelhecimento cutâneo; entretanto, esses produtos também podem ser úteis no controle de diversas doenças, principalmente aquelas que cursam com xerose e distúrbios da queratinização cutânea, entre elas a psoríase.

Existem várias categorias de cosmecêuticos; dentre elas destacam-se protetores solares, antioxidantes, anti-inflamatórios, produtos clareadores, reparadores do colágeno, agentes esfoliantes e hidratantes, e as duas últimas categorias são as de maior interesse na psoríase (Tabela 57.1).

► Hidratantes

Os hidratantes são capazes de formar, na superfície cutânea, um estado artificial que limita a evaporação da água das camadas mais profundas da pele, tornando possível maior hidratação do estrato córneo, sendo, por essa razão, produtos amplamente utilizados na dermatologia.

A demonstração mais comum de eficácia de um cosmecêutico é a hidratação cutânea avaliada principalmente pela medida da perda de água transepidérmica e pela corneometria. Após aplicação dos hidratantes, há mudança nas propriedades elétricas do estrato córneo em razão do aumento da quantidade de água nessa camada.

Os hidratantes apresentam propriedades antimitóticas, atividade anti-inflamatória e efeito antipruriginoso. Eles apresentam efeito terapêutico na psoríase e nos eczemas crônicos, o que sugere a possibilidade de uma capacidade supressiva do espessamento epidérmico. Os mecanismos propostos para esse efeito, observados nos hidratantes à base de petrolato, são: a reparação do estrato córneo, que reduz a atividade epidérmica, e a redução da síntese de prostaglandinas.

Eles agem como importantes adjuvantes no tratamento da psoríase, mas não funcionam como monoterapia, devendo ser sempre associados a outros tratamentos específicos.

Os hidratantes são capazes de reduzir a perda de água transepidérmica, corrigir a barreira lipídica da pele, reduzir a permeabilidade e a aspereza da pele, resultando em melhora dos sinais da psoríase, com redução das recidivas das lesões. Além

disso, juntamente com os agentes queratolíticos, alguns hidratantes como a ureia aumentam a penetração de fármacos aplicados topicamente para o tratamento da psoríase. Essas substâncias modificam as propriedades elétricas do estrato córneo, além de apresentar um efeito anti-inflamatório na psoríase. O restabelecimento da integridade da pele nos pacientes com psoríase grave é de grande importância, já que até seis litros de água podem ser perdidos através da pele por dia. O uso constante de hidratantes parece também inibir o fenômeno de Koebner nesses pacientes.

Um estudo com 105 pacientes com psoríase leve comparou pacientes em corticoterapia tópica com e sem hidratantes, e demonstrou que os hidratantes usados após a suspensão do corticoide eram capazes de evitar a recorrência rápida dos sinais clínicos da psoríase. Nesse trabalho, observou-se também que, durante o uso do corticoide, os hidratantes tiveram um pequeno efeito aditivo, provavelmente em virtude do alto poder hidratante das pomadas de corticoides. Os hidratantes, principalmente aqueles água em óleo, são úteis como verdadeiros poupadores de corticoides. Já foi demonstrado que o uso de dipropionato de betametasona 2 vezes/dia teria o mesmo efeito que o uso desse medicamento 1 vez/dia associado a um hidratante água em óleo diariamente.

Os hidratantes podem aumentar a eficácia da fototerapia e apresentar efeito protetor contra os danos causados pela radiação UVA. Independentemente do tratamento escolhido e da gravidade da psoríase, os hidratantes devem fazer parte do tratamento. Eles são particularmente importantes nos pacientes em uso de retinoides devido à xerose causada por essa classe de medicamentos.

O petrolato, utilizado em formulações tópicas para o tratamento da psoríase, parece inibir a oxidação do ácido araquidônico, com redução das prostaglandinas e leucotrienos, resultando em um efeito anti-inflamatório, com redução do eritema. Age também como substância oclusiva, bloqueando a perda de água transepidérmica.

A ureia apresenta efeito higroscópico, atraindo água quando aplicada à pele, queratolítico, proteolítico e antipruriginoso; além disso, afina a epiderme em até 20%. Estudos não demonstraram diferença entre as concentrações de 5 e 10% na capacidade de hidratação. A ureia parece ser capaz de aumentar a biossíntese de lipídios pela epiderme e reduzir a perda de água transepidérmica. Estudos demonstram que há diminuição de reação irritante ao lauril-sulfato após o uso de hidratante com ureia por 20 dias, o que não ocorreu com o uso de outros hidratantes sem ureia. Em altas concentrações, a ureia pode ser irritante, principalmente nos pacientes com alguma lesão cutânea, como no caso dos pacientes com psoríase.

Estudo com extrato de *Triticum vulgare*, rico em fitoestimulina que tem efeito reparador da epiderme devido ao estímulo de mitoses de fibroblastos e células endoteliais, demonstrou a redução da xerose em pacientes com diversas doenças que cursam com xerose cutânea, inclusive psoríase.

Os hidratantes podem apresentar alguns efeitos adversos, principalmente dermatite de contato irritativa ou alérgica relacionada com as fragrâncias e/ou conservantes, além de prurido, queimação e acne cosmética. Entretanto, de modo geral são bem aceitos. Uma questão relevante em nosso meio está relacionada com o custo desses produtos que pode ser considerado alto para a maioria da população brasileira, já que pacientes com ressecamento grave do estrato córneo podem necessitar de até 250 g de hidratantes por dia.

Tabela 57.1 Cosmecêuticos utilizados no tratamento da psoríase.

I. Hidratantes	
a.	Ureia*
b.	Petrolato
c.	Extrato de <i>Triticum vulgare</i>
II. Queratolíticos	
a.	Ácido salicílico
b.	Alfa-hidroxiácidos
c.	Ureia**
III. Outros***	
a.	Ácidos graxos
b.	Zinco

*Concentrações até 10%; **concentrações acima de 10%; ***uso per os.

► Queratolíticos

■ Ácido salicílico

O ácido salicílico é amplamente utilizado como agente queratolítico, sendo indicado nas lesões de psoríase espessas ou descamativas. Parece ser capaz de aumentar a descamação dos corneócitos e a hidratação do estrato córneo. A absorção do ácido salicílico é maior e mais rápida nas lesões de psoríase do que em indivíduos com pele saudável, e parece ser dose-dependente.

Pode ser utilizado como monoterapia geralmente nas concentrações de 2 a 10%. O principal risco do uso do ácido salicílico em grandes áreas é a toxicidade observada com maior frequência em crianças. Nos casos de intoxicação, os pacientes relatam cefaleia, sintomas no sistema nervoso central, acidose metabólica, zumbido, náuseas e sintomas gástricos. Ele não deve ser aplicado em mais de 20% da superfície corpórea. Deve-se lembrar também que o calcipotriol é inativado pelo ácido salicílico, não devendo ser utilizado em conjunto com ele.

■ Hidroxiácidos

Há cerca de três décadas, demonstrou-se que os hidroxiácidos com um grupo hidroxila na posição α ou β , quando aplicados topicamente, tinham um efeito na hiperqueratinização. Esse efeito ocorre por meio da ruptura do estrato córneo acima da camada granular. Essas substâncias também são capazes de estimular a biossíntese de glicosaminoglicanos e colágeno, bem como melhorar a qualidade das fibras elásticas dérmicas.

Os α -hidroxiácidos são ácidos carboxílicos orgânicos com um grupo hidroxila ligado na posição α do grupo carboxila e incluem alguns outros ácidos encontrados em fontes naturais, como, por exemplo, frutas (maçã, uva, cana-de-açúcar e frutas cítricas), bem como os ácidos glicólico e láctico. Eles penetram na pele, aumentando a renovação celular da epiderme, mas o mecanismo exato pelo qual isso ocorre permanece ainda desconhecido. Parece ocorrer aumento na coesão entre os queratinócitos do estrato córneo, reduzindo a aspereza e a descamação. Já foi demonstrado que o uso dessas substâncias associado ao de corticoides apresenta um efeito sinérgico. Além disso, o ácido láctico e o seu sal lactato de amônio podem prevenir a atrofia associada ao uso de corticosteroides tópicos. Esse efeito está relacionado com o estímulo da síntese de colágeno e glicosaminoglicanos por essa substância.

Nos pacientes com psoríase, na maioria dos casos, o efeito sinérgico dos α -hidroxiácidos com os corticoides parece não estar relacionado com o aumento da penetração dessa substância, já que os benefícios podem ser alcançados mesmo se as duas substâncias forem usadas separadamente.

Os β -hidroxiácidos apresentam benefícios no tratamento do envelhecimento cutâneo. Alguns autores consideram o ácido salicílico como um β -hidroxiácido. Entretanto, ele age de maneira diferente na pele em razão do grupo fenólico ligado à hidroxila.

► Outras substâncias

■ Ácidos graxos

Suplementos orais ou tópicos de ácido eicosapentaenoico ou derivados de ômega-3 podem reduzir o ressecamento, a

descamação e o processo inflamatório da pele. Os derivados de ômega-3 são incorporados nas membranas celulares e usados como substrato para a atividade da fosfolipase, aumentando a quantidade de ácido eicosapentaenoico livre, que pode ser utilizado como substrato para ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase com consequente aumento na produção de leucotrieno B5 e prostaglandina 3, que são anti-inflamatórios.

Apesar de se acreditar que os ácidos graxos ômega-3 e 6 poderiam atuar restaurando as funções de barreira, um estudo multicêntrico duplo-cego não demonstrou superioridade dos ácidos graxos ômega-3 poli-insaturados aplicados topicamente em relação ao placebo.

■ Zinco

Os níveis epidérmicos de zinco estão diminuídos nos pacientes com psoríase apesar dos níveis séricos normais. O zinco tem efeito anti-inflamatório, e o seu uso oral pode ser capaz de reduzir a quimiotaxia e a migração dos neutrófilos nos pacientes com psoríase.

Pomadas à base de zinco e ácido bórico, que apresentam propriedades antissépticas, não demonstraram superioridade em relação ao placebo (hidratante puro) no tratamento tópico da psoríase.

► Conclusão

Apesar da reconhecida eficácia do uso dos hidratantes e queratolíticos na psoríase, ainda existem poucos estudos sobre a aplicação de outras classes de cosmeceúticos nessa doença. A identificação de peptídios ativos nas lesões de psoríase, como a proteína psoriasina, pode se tornar um novo campo de pesquisa em busca de outras substâncias com efeito anti-inflamatório na psoríase.

► Bibliografia

- Costa A, Pires MC, Gonçalves HS, Gontijo B, Bechelli L. Estudo clínico observacional de eficácia e segurança do uso de extratos de *Imperata cylindrica* e de *Triticum vulgare* ceramidas vitamina A, C, E e F silanol (Epidrat®Ultra) em voluntários com xerose cutânea secundária a condições dermatológicas específicas – Estudo Eudermia. *RBM*. 2009; sv: 249-53.
- Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clin Dermatol*. 2009; 27:431-34.
- Dewsbury CE, Graham P, Darley CR. Topical eicosapentaenoic acid (EPA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989; 120:581.
- Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, Torem V. Topical fish oil in psoriasis – a controlled and blind study. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17:159-62.
- Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008; 26(4):380-86.
- Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10:7-12 (Suppl.1).
- Gerd M, Ljunghall K. Patients with dermatitis herpetiformis, acne, psoriasis, and Darier disease have low epidermal zinc concentration. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70:304-8.
- Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol*. 2009; 27:495-501.
- Henneicke-von Zepelin HH, Mrowietz U, Faber L, Bruck-Borchers K, Schober C, Huber J *et al*. Highly purified omega-3-polyunsaturated fatty acids for topical treatment of psoriasis. Results of a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Br J Dermatol*. 1993; 129:713-7.
- Kersch M, Buntrock H. Update on cosmeceuticals. *JDDG*. 2011; 9:314-27.
- Kragballe K, Voorhees P, Darley CR, Goetzel EJ. Leukotriene B5 derived from eicosapentaenoic acid does not stimulate DNA synthesis of cultured human

- keratinocytes but inhibits the stimulation induced by leukotriene B₄. *J Invest Dermatol.* 1985; 84: 379.
- Limaye S, Weightman W. Effect of an ointment containing boric acid, zinc oxide, starch and petrolatum on psoriasis. *Aust J Dermatol.* 1997; 38:185-6.
- Lintner K, Mas-Chamberlin C, Mondon P, Peschard O, Lamy L. Cosmeceuticals and active ingredients. *Clin Dermatol.* 2009; 27:461-68.
- Loden M. Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288:103-7.
- Lynde CW. Moisturizers: what they are and how they work. *Skin Therapy Lett.* 2001; 6:3-5.
- Namjoshi S, Cacceta R, Benson HAE. Skin peptides: biological activity and therapeutic opportunities. *J Pharmacol Sci.* 2008; 97:2524-42.
- Nola I, Kostovic K, Kotrulja L, Iugovic L. The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2003; 11:80-7.
- Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Dermatol Clin.* 2009; 27:401-16.
- Sachdev M, Friedman A. Cosmeceuticals in day-to-day clinical practice. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9:s62-6.
- Schwarb F, Gabard B, Jost G, Ruffli TH, Surber C. Percutaneous absorption of salicylic acid in man following topical administration of different formulations. *Dermatology.* 1997;195.
- Seité S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 1076-8.
- Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003; 16:69-83.
- Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol.* 2009; 27:485-94.

Rosácea

Aparecida Machado de Moraes

Vicente Torres Lozada

José Alfredo Soto Ortiz

Mariana Vásquez Ramírez

Raquel Cristina Tancsik Cordeiro

- Introdução, 556
- Etiopatogenia e histogênese, 556
- Manifestações clínicas, 557
- Terapêutica cosmecêutica, 559
- Conclusão, 562
- Bibliografia, 563

► Introdução

Rosácea é uma doença inflamatória crônica comum, que acomete principalmente a pele da região convexa da face. Ocorre, sobretudo, na região centrofacial, como malaras, nariz e mento.

Os principais sinais são eritema persistente, aumento dos vasos superficiais, edema, pústulas, nódulos, rinofima e lesões oculares. As formas clínicas se apresentam com diferentes lesões e, em conjunto, expressam graus variados.

A rosácea foi descrita pela primeira vez no século 14 por Willan, Bateman e Alibert, autores que a classificaram como acne vulgar; entretanto, mais tarde, outros estudiosos evidenciaram características que distinguem as duas condições.

Embora o diagnóstico seja frequente, manifesta-se de diferentes maneiras, o que, eventualmente, dificulta seu diagnóstico nas formas mais atípicas.

Embora haja relatos de crianças acometidas, esta doença é mais comum em mulheres de pele clara, na faixa de 30 a 50 anos. Estima-se que de 1,5 a 10% da população seja acometida pela rosácea. Apesar de ser uma queixa muito frequente nos consultórios dermatológicos, seu tratamento permanece um desafio.

► Etiopatogenia e histogênese

A doença é multifatorial, e ainda não se reconhece um processo histopatogênico definido.

Supõe-se que, sob fatores desencadeantes, manifesta-se, em indivíduos predispostos, a reação inflamatória que provoca as alterações morfológicas da doença.

Vários fatores estão associados, sendo descritos uso prévio de cosméticos, retinoides e corticosteroides, substâncias sistêmicas, como niacina, nicotina e nitroglicerina, alguns

alimentos, como temperos, álcool, chocolate, derivados lácteos e com propriedades vasoativas. Ainda citam-se os fatores emocionais, mudanças climáticas e de temperatura, radiação solar, exercícios físicos, alterações hormonais e suspensão de produtos ricos em cafeína.

Outro fator relevante é o agente *Demodex folliculorum* ou *brevis*, que é um parasito obrigatório dos folículos e anexos pilossebáceos. Seu papel na gênese da rosácea ainda é controverso; entretanto, estudos mostram que o número de parasitos está aumentado em determinadas lesões ativas de rosácea. Postula-se ainda coinfeção, carregada por *Demodex*, causada pelo *Bacillus oleronius*.

A maioria dos estudos sugere que os neutrófilos teriam o papel inicial na patogênese, sobretudo nos casos com predomínio eritematoso e telangiectásico. Secundariamente, ocorreria vasodilatação, edema e intermediação de vários fatores pró-inflamatórios, como histamina e prostaglandinas.

Evidências atuais sugerem ainda que a rosácea pode estar associada a uma resposta exacerbada do sistema imune inato; isso inclui a liberação anormal de peptídios, as catelicidinas que ativariam a resposta inflamatória exacerbada e atividade angiogênica. A liberação dos agentes inflamatórios e enzimas de degradação levaria ao dano das fibras elásticas.

Qual seria o evento principal deflagrador das alterações teciduais ainda é uma questão não elucidada.

Aventou-se a possibilidade de a rosácea estar associada à bactéria *Helicobacter pylori*, que pode causar gastrite aguda ou crônica, úlcera duodenal e gástrica e adenocarcinoma gástrico. Vários estudos, em que se realizaram biopsias gástricas e soroprevalência, foram publicados; entretanto, não se concluiu a relação entre causa e efeito com a dermatose.

■ Histopatologia

Os achados histopatológicos refletem a manifestação da doença. As alterações ocorrem principalmente na derme, embora algumas formas cursem com discreta descamação.

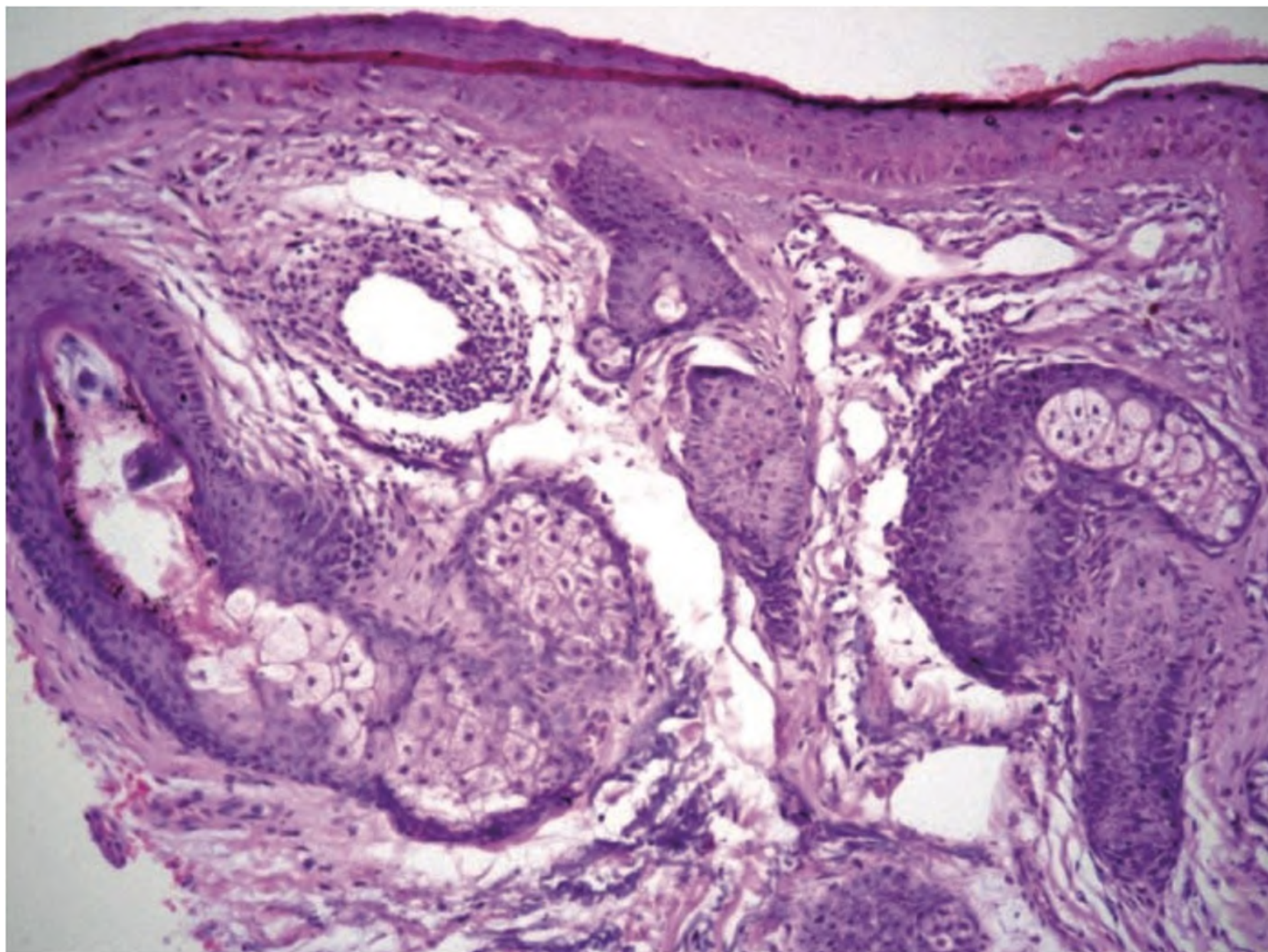


Figura 58.1 Pele da face. Rosácea, fase eritematotelangiectásica: observam-se telangiectasia, infiltrado linfocitário perivascular e perianexial, bem como ácaros no interior do infundíbulo folicular (H&E, 160x).

Observa-se dilatação vascular, tanto dos capilares quanto dos vasos linfáticos.

Pode-se encontrar alteração do colágeno e tecido elástico dérmico e edema entre as fibras.

O grau do infiltrado inflamatório é variável, predominantemente perivascular e perianexial, linfo-histiocitário (Figura 58.1). Infiltrado neutrofílico superficial é proeminente nas formas papulopustulosas. Há aumento dos anexos, principalmente das glândulas sebáceas. A forma granulomatosa reflete este achado histopatológico, havendo granulomas compactos, e necrose central pode ocorrer.

► Manifestações clínicas

É uma doença polimórfica, tendo sinais e sintomas que podem ocorrer isoladamente ou de maneira evolutiva. A manifestação mais importante é o eritema facial. Acomete, principalmente, a região centrofacial (nariz, regiões frontoglabelar e malar).

A evolução das manifestações possibilita a classificação das formas de rosácea segundo a Tabela 58.1.

■ Outras manifestações

► **Linfedema crônico.** É manifestação rara da doença. Pode ocorrer em qualquer área da face ou em toda face, incluindo as orelhas. É também denominado doença de Morbihan. Manifesta-se como eritema crônico e progressivo da face, eventualmente, associado a eritema violáceo. Acompanha-se de aumento de volume das estruturas, principalmente, nariz, pálpebras e orelhas.

► **Rosácea granulomatosa.** Manifesta-se com lesões papulosas, com eritema amarelado ou acastanhado, disperso nas áreas centrofaciais, podendo, entretanto, estender-se para o tronco. As lesões são firmes, consistentes. Podem surgir nódulos e, algumas vezes, placas papulosas consequentes à confluência de muitas lesões. Há possibilidade de apareci-

Tabela 58.1 Classificação ou estágios da rosácea.		
Estágios	Sinais e sintomas	Subtipos
Pré-rosácea	Eritema transitório Rubor intermitente Pele facilmente irritável	—
Estágio I: Rosácea eritematosa telangiectásica (Figuras 58.2 e 58.3)	Eritema persistente Telangiectasias Sensação de picada, queimação e prurido	Eritematotelangiectásica
Estágio II: Rosácea papulopustulosa (Figuras 58.4 e 58.5)	Pápulas e pústulas eritematosas Eritema centrofacial Telangiectasias	Papulopustulosa
Estágio III: Rosácea hiperplástica glandular (Figuras 58.6, 58.7 e 58.8)	Placas e nódulos inflamatórios Hiperplasia tecidual e das glândulas sebáceas (fimas)	Fimatoso

mento de nódulos granulomatosos isolados entre as lesões papulopustulosas.

► **Rosácea ocular.** Trata-se de acometimento comum associado à rosácea. Acredita-se que muitos casos cursem com manifestações oculares em graus variados. São considerados sinais o calázio de repetição, o enantema conjuntival ou do globo ocular, a ceratite e a blefarite. Há relatos de úlcera de córnea nesses pacientes. Os indivíduos queixam-se de sensação de corpo estranho constante, ardor e irritação oculares. Há controvérsias sobre o desenvolvimento inicial das alterações oculares ser decorrente de doença dermatológica ou dos resíduos córneos ou parasitários de *Demodex* dos anexos palpebrais.

► **Rosácea na infância.** É manifestação de difícil diagnóstico. Pode iniciar-se com eritema facial persistente após esforços físicos. Há relatos de pele sensível, fina e discretamente descamativa. Segue-se de erupção papulopustulosa nas áreas convexas da face e manifestações oculares.

► **Rosácea induzida por corticosteroides.** Há autores que distinguem esta condição da dermatite perioral.



Figura 58.2 Rosácea: forma eritematotelangiectásica em mulher de pele clara.



Figura 58.3 Rosácea: forma eritematotelangiectásica. Evidência das telangiectasias nas regiões malares e nasais.



Figura 58.4 Rosácea: forma papulopustulosa.



Figura 58.5 Rosácea: forma papulopustulosa. Acometimento centrofacial evidente.



Figura 58.6 Rinofima. Evidência de lesões papulonodulares no nariz.



Figura 58.8 Rinofima. (Cortesia: Dra. Ana Martha Caballero, Cidade do México/D.F., México.)

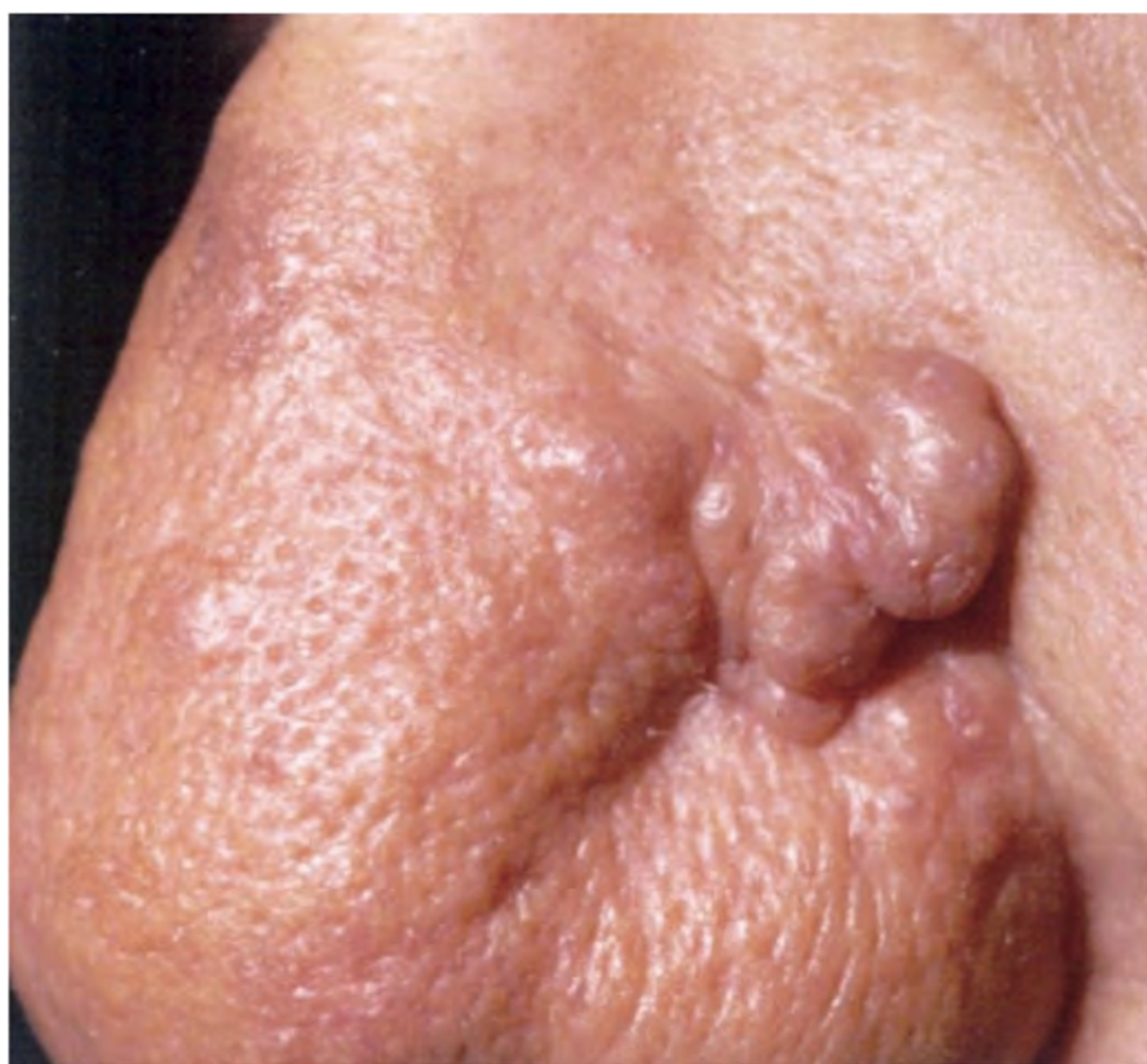


Figura 58.7 Rinofima. Edema crônico do nariz, alargamento dos óstios foliculares e lesões papulonodulares.

Representa uma forma da rosácea, intensa, após uso prolongado de corticosteroide fluorado potente. O quadro inicia-se com intenso *flushing* eritematoso, pele fina e telangiectasias. Há intensa sensibilidade da pele aos medicamentos tópicos, queixa de ardor e queimação.

► **Rosácea fulminans.** Rara forma de rosácea, cuja manifestação surge em paciente com a doença prévia. Ocorre rápida evolução com aumento das lesões, aglomerando-se em placas infiltradas e pustulosas e nodulares, extremamente inflamatórias. O quadro acompanha-se de queda do estado geral, mal-

estar, febre e dor local. As lesões podem ter evolução necrótica, o que resulta em cicatrizes profundas e inestéticas.

► Terapêutica cosmecêutica

Quanto aos cosmecêuticos orientados ao cuidado da rosácea, predominam as moléculas de origem botânica e mineral, cujo uso está dirigido principalmente ao controle do eritema facial, que é um sinal que, se persistir por três meses ou mais, é considerado critério de diagnóstico bem estabelecido para esta patologia.

A utilidade dos cosmecêuticos em rosácea tem sido dirigida primordialmente aos subtipos eritematotelangiectásica e papulopustulosa. No subtipo fimatoso, são requeridos tratamentos cirúrgicos ou ablativos como o *laser*, a radiofrequência e a cirurgia com bisturi. A rosácea ocular requer tratamento com antibióticos e uma série de medidas em conjunto com um oftalmologista.

No caso da rosácea eritematotelangiectásica de baixa gravidade, os cosmecêuticos podem ser utilizados como terapia única, seja em forma de protetores solares e/ou associados a substâncias com propriedades anti-inflamatórias. O objetivo pontual é a diminuição do eritema facial e, consequentemente, dos sintomas que o acompanham.

A seleção do veículo depende se há ou não seborreia. Geralmente, devemos usar fluidos ou cremes com pouco conteúdo de água, recomendando-se evitar produtos que contenham ácido glicólico, ácido salicílico, propilenoglicol e fragrâncias fortes, já que estes podem aumentar a ardência facial. O tratamento pode ser conduzido por períodos longos desde que o paciente não desenvolva dermatite por contato ou algum tipo de sensibilidade, que é sempre um dos riscos potenciais, não só das fórmulas cosmecêuticas, como

também dos medicamentos tópicos tradicionais para o tratamento da rosácea.

Nos casos de rosácea eritematotelangiectásica, podem ser utilizados exclusivamente cosmecêuticos, já que, além de opções tecnológicas como a luz pulsada intensa ou alguns equipamentos *laser* com longitudes de onda dirigidas à hemoglobina, não existe nenhum medicamento de prescrição que tenha demonstrado abolir o eritema ou as telangiectasias. No caso da rosácea papulopustulosa, a terapia deve ser complementada com medicamentos orais ou tópicos de prescrição, deixando os cosmecêuticos como terapia adjuvante.

Uma vez controlada a etapa aguda, pode ser usado o cosmecêutico como terapia única de sustentação por períodos prolongados, observando-se sempre os possíveis efeitos irritativos ou de sensibilização. O algoritmo apresentado na Figura 58.9 demonstra que o tratamento da rosácea com medicamentos e cosmecêuticos simultaneamente pode ser uma alternativa válida na prática clínica cotidiana.

Considera-se que a ação dos cosmecêuticos em rosácea está orientada fundamentalmente para quatro aspectos fundamentais que são: *fotoproteção, diminuição da rubor facial, uso de maquiagem ou camuflagem e sabonetes especiais para limpeza facial*.

■ Protetores solares

Os protetores solares recomendados para o cuidado da rosácea devem conter veículos especiais como algumas loções densas ou cremes, que podem variar dependendo de cada paciente. Se o paciente tem pele oleosa, por exemplo, deve-se optar pelos veículos fluidos. Teoricamente, os produtos rotulados para “peles sensíveis” devem ser os de escolha e devem ter pelo menos um FPS de 30. O desejável é que contenham substâncias como silicone, óxido de zinco ou dióxido de titânio, já que são bem toleradas.

Deve ser levado em conta o fato de que os protetores solares químicos absorvem a radiação UV e a transformam em energia calórica, o que poderia provocar rubor facial e vasodilatação. Portanto, de acordo com algumas publicações, os protetores solares físicos ou bloqueadores solares, como o óxido de zinco ou o dióxido de titânio, são os mais adequados nestes casos, já que refletem a radiação UV e previnem os fenômenos de vasodilatação, melhorando o eritema facial e prevenindo os episódios de eritema fugaz. Devem ser evitados especificamente os filtros solares que contenham octilmetoxicinamato, octilsalicilato e PABA. Os filtros solares que contenham parsol 1789 são sugeridos como alternativa aos outros filtros químicos em pacientes com rosácea.

■ Substâncias para diminuir o rubor facial

Como já foi comentado, o eritema facial constitui um sinal característico dos diferentes subtipos de rosácea, e sabe-se que se deve em parte à ativação da cascata da inflamação com participação de prostaglandinas e ciclo-oxigenases, dando lugar a um fenômeno de vasodilatação e recrutamento cutâneo de linfócitos. Quanto ao uso de cosmecêuticos que buscam minimizar o eritema, são sugeridos aqueles que apresentem algumas propriedades fundamentais, tais como função anti-inflamatória, vasoconstritora e adicionalmente função de reforço da barreira cutânea. As substâncias cosmecêuticas para tratamento da rosácea que existem atualmente encontram-se em várias categorias, e algumas delas realizam mais de uma função ao mesmo tempo.

Mucilagens que proporcionam uma camada protetora sobre a pele e minimizam os danos à barreira cutânea

Neste grupo, foram incluídas as mucilagens obtidas do figo-chumbo e da *Aloe vera*. O primeiro corresponde a uma cactácea nativa das zonas desérticas do México e dos EUA; suas

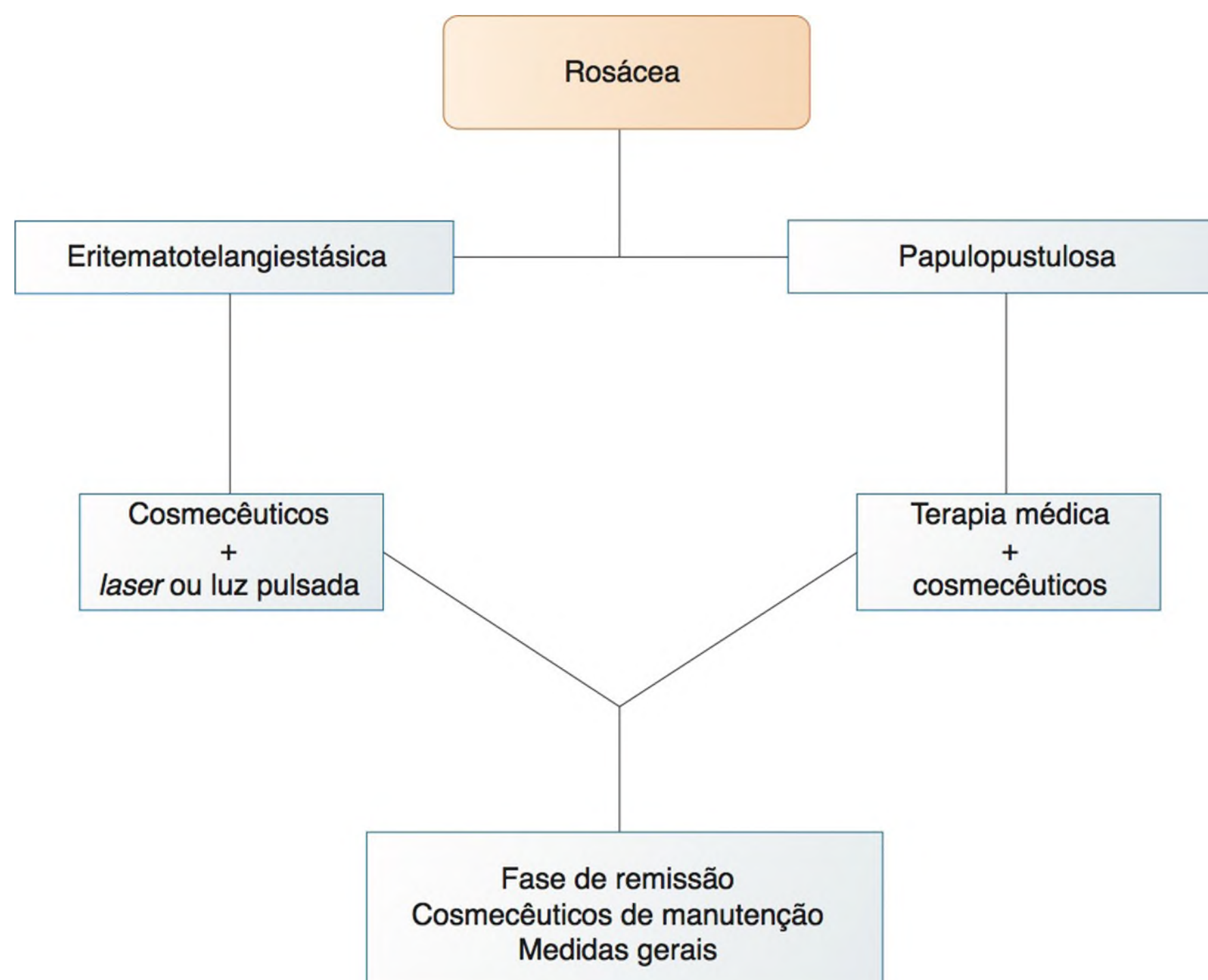


Figura 58.9 Algoritmo para abordagem cosmecêutica da rosácea.

folhas contêm 83% de mucilagem, 10% de sacarose, pequenas quantidades de ácido tartárico, ácido cítrico e mucopolissacarídeos.

Foi comprovado que, quando são aplicados na pele, tais extratos formam uma película protetora. Por outro lado, a *Aloe vera* contém 99,5% de água e uma mistura de mucopolissacarídeos, aminoácidos, glucósidos, hidroxiquinona e minerais junto com colina e salicilato de colina; está demonstrado que os derivados da colina têm propriedades anti-inflamatórias, e esta é a razão pela qual a *Aloe vera*, além de melhorar a função de barreira, também se aplica ao tratamento da rosácea em virtude de suas propriedades inibitórias da inflamação.

Anti-inflamatórios naturais

Neste grupo, encontram-se o bisabolol e a alantoína. A primeira é obtida da camomila-alemã (*Matricaria recutita*); é um óleo volátil usado na formulação de hidratantes cutâneos. A alantoína é obtida em forma natural da raiz da consólide (*Symphytum officinale*), ou em forma artificial mediante a oxidação alcalina do ácido úrico. Os dois produtos reduzem o rubor facial e têm sido incluídos na formulação de alguns cosmecêuticos.

Substâncias que diminuem o rubor facial mediante a melhora da função de barreira da pele

A substância que representa este grupo é o pantenol ou provitamina B₅, um precursor do ácido pantotênico ou vitamina B₅. É um componente da coenzima A, que é imprescindível no metabolismo celular, participando na transferência de grupos acil durante a biossíntese de ácidos graxos e na gliconeogênese. Seu efeito de melhora na barreira cutânea é exercido ao aumentar a síntese de ácidos graxos. É um cosmecêutico hidrossolúvel, estável e de baixo peso molecular que penetra com facilidade o estrato córneo e, quando é utilizado por via tópica, é muito bem tolerado. Ao melhorar a função de barreira mediante a hidratação e umectação, pode ser usado na rosácea em virtude de suas propriedades anti-inflamatórias e da melhora que produz no eritema facial.

Outra substância utilizada na elaboração de produtos cosmecêuticos e promissora no tratamento da rosácea é a vitamina B₃ (niacinamida ou nicotinamida). Esta é uma vitamina essencial, precursora de uma família de cofatores enzimáticos endógenos como o dinucleotídio de nicotinamida e adenina e suas formas fosforiladas. Estes precursores participam em muitas reações enzimáticas cutâneas e podem influenciar diversos processos fisiológicos na pele. Sua utilidade na rosácea está relacionada com a melhora da função de barreira graças a um incremento da produção de lipídios e proteínas que diminuem o eritema facial e incrementam a resistência aos agentes irritativos, além de suas propriedades anti-inflamatórias.

Polifenóis (fotoprotetores e anti-inflamatórios)

Os polifenóis são outro grupo de substâncias que podem ser úteis no tratamento da rosácea devido a suas propriedades anti-inflamatórias. Estes se encontram em uma grande variedade de produtos naturais, como o óleo da *Melaleuca alternifolia*, o óleo de prímula (*Oenothera biennis*), derivados do *Ginkgo biloba*, a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), a *Serenoa repens* e o chá verde (*Camellia sinensis*).

Dentre as plantas que contêm polifenóis, a que tem mais concentração e que tem sido mais estudada é o chá verde, que contém flavonóis comumente conhecidos como catequi-

nas, das quais a galato-3-epigallocatequina é a mais estudada e compreende de 30 a 40% do peso seco das folhas de chá verde. Os polifenóis modulam vias bioquímicas importantes na resposta inflamatória e na proliferação celular; além disso, foi demonstrado que suprimem a atividade carcinogênica da radiação UV.

No caso da rosácea, essas substâncias podem ser aplicadas em razão de suas capacidades anti-inflamatórias e suas propriedades fotoprotetoras. Outra substância cosmecêutica que tem sido utilizada é a licochalcona A, obtida a partir da raiz de *Glycyrrhiza inflata*. A licochalcona A existe em formulações para tratar rosácea e tem demonstrado ser eficaz e bem tolerada pelos pacientes, melhorando assim sua qualidade de vida. Tais propriedades foram comprovadas em um estudo que comparou este composto com um regime de aplicação tópica diária de metronidazol em gel.

■ Maquiagem em rosácea

A mica é um composto constituinte básico neste tipo de maquiagem. É um mineral de origem natural, translúcido, pertencente a um grupo numeroso de silicatos, tais como ferro, cálcio, magnésio e outros minerais alcalinos, e se encontra no subgrupo dos filossilicatos. Geralmente, a mica é encontrada nas rochas ígneas, tais como o granito e as rochas metamórficas. As variedades mais abundantes são a biotita e a moscovita.

Outro ingrediente frequentemente utilizado nessas maquiagens é o hexaóxido de bismuto; entretanto, há opiniões divergentes como a que poderia agravar o quadro da rosácea, já que pode produzir irritação e coceira cutânea. O pó de mica confere à maquiagem textura suave e fina, maior vivacidade às cores e melhor aderência à pele, além de ter capacidade de reflexão e, portanto, de proteção contra as radiações UV. É possível misturá-lo com água e glicerol, assim como elaborar emulsões cremosas.

Essas fórmulas, na medida do possível, devem ser livres de químicos e conter principalmente ingredientes de origem natural. Devem ser levados em conta alguns conceitos para recomendar uma maquiagem de linha cosmética ou de prescrição às pacientes com rosácea, já que muitos produtos disponíveis no mercado podem agravá-la. A National Rosacea Society nos EUA tem difundido recomendações para o uso de maquiagens em mulheres acometidas pela rosácea (<http://www.rosacea.org/patients/skincare/makeuptips.php>). Entre essas recomendações, estão:

- Evitar cosméticos ou cosmecêuticos que contenham álcool, água de hamamélis, mentol, hortelã, cravo ou óleo de eucalipto
- De preferência, o produto não deve conter perfume, já que as fragrâncias podem causar reações alérgicas ou irritativas
- O produto preferentemente deve ser hipoalergênico
- A proteção contra os raios UV deve ser uma característica da fórmula
- Deve ser facilitada a aderência ao tratamento, prescrevendo-se produtos com ações terapêuticas múltiplas na mesma formulação (filtro solar, anti-inflamatório, antieritema e maquiagem)
- Recomenda-se lavar com escova ou esponja facial depois de cada aplicação de maquiagem, em razão de possível proliferação de *Demodex*.

As maquiagens de tons esverdeados são a chave para corrigir o eritema facial dos pacientes com rosácea. Este tipo de maquiagem está disponível em diversas linhas cosméticas de prestígio e existem tanto em loção como em pó. Um dos agentes utilizados para conferir a cor verde a essas maquiagens é o óxido de cromo em pó, que é um pigmento mineral (Cr_2O_3) utilizado como corante em uma grande variedade de produtos. Este ingrediente contém cromo trivalente, que é uma forma química de cromo que funciona como um oligo-elemento essencial no metabolismo humano. Este pigmento verde é constituído por oxigênio e cromo, e extraído de um produto mineral conhecido como eskolaita, entretanto a maioria do óxido de cromo comercial utilizado na atualidade é produzida em forma sintética. O óxido de cromo originalmente era utilizado como aditivo e agente corante em produtos de cuidado pessoal, cosméticos que têm cor, óculos e tintas, dentre outros.

A maquiagem verde, que tem por objetivo ocultar o rubor e as telangiectasias, deve ser aplicada com pincel de cerdas suaves nas partes afetadas; é recomendado que a base não contenha óleo e seja em creme ou pó, para proporcionar uma aparência uniforme.

Deve ser aplicada em pouca quantidade, começando no centro do rosto, estendendo o produto para os lados. Deve-se evitar manchar a raiz do cabelo e que o produto caia em olhos, nariz ou boca. A criação de maquiagens para disfarçar o rubor é um avanço importante na indústria cosmética, ainda mais para aqueles que sofrem de rosácea, em particular as mulheres. A prescrição de maquiagem nesta patologia pode ser, em algumas pacientes, tão importante como os cuidados da medicina, já que ajuda às pacientes se sentirem socialmente aceitas e eleva sua autoestima.

■ Limpeza facial em pacientes com rosácea | Sabonetes

Alguns pacientes com rosácea dizem ter uma pele muito sensível que tende a sequear e sensibilidade derivadas do uso de sabonetes comuns; portanto, devem utilizar substitutos de sabonete de diversos tipos.

Existem alguns sabonetes que contêm enxofre ou sulfacetamida sódica a 10% ou enxofre a 5%. Outros contêm concentrações baixas de detergentes suaves. Se o paciente tiver uma pele muito sensível aos sabonetes habituais, é importante o uso de loções dermolimpadoras como substitutos do sabonete.

Entre os ingredientes que têm alguns sabonetes dirigidos exclusivamente a peles com rosácea está o óleo essencial da árvore de chá australiano, combinado com erva-limão (*Cymbopogon citratus*), que são óleos essenciais de origem natural, junto com a manteiga de karité e a manteiga de cacau. Outros agentes utilizados na formulação de sabonetes são o azeite de oliva, os óleos de coco e de castor, o hidróxido de sódio e a água termal.

O cosmeceútico selecionado para a limpeza facial deve ser suave, tentando evitar a irritação cutânea. Como já foi comentado, não é totalmente recomendável o uso de sabonetes agressivos, nem lavar vigorosamente o rosto. Inclusive é aconselhado que as pessoas que sofrem de rosácea façam a limpeza com loções sem sabão. Se a pele do rosto é oleosa, recomenda-se um sabonete muito suave, como os utilizados em pacientes pediátricos, bem como enxágue com água morna

(não quente). A pele deve ser seca com uma toalha de algodão suave, sem que se esfregue o rosto.

■ Outros

Há estudo, com poucos casos, que mostra bons resultados com gel de *Quassia amara* 4%.

O MDI Complex® são glicosaminoglicanos inibidores das metaloproteinases (MMP) 2, 9 e 12, enzimas que degradam e destroem a rede de colágeno da pele, afetando a integridade da matriz extracelular. A concentração recomendada em formulações é de 1,0 a 5,0%.

Como tratamento complementar, as águas termais podem auxiliar na melhora do eritema e na redução do desconforto e da irritação.

► Conclusão

A rosácea é uma doença crônica e recorrente, cujo principal sinal é o rubor facial causado pela vasodilatação (eritema) ou pelos vasos dilatados em forma permanente (telangiectasias). No mercado, existem alguns produtos cosmeceúticos que, em virtude de suas características e seus efeitos fisiológicos sobre a pele, são úteis no tratamento desta doença, particularmente no subtipo eritematotelangiectásico. A justificativa para seu uso baseia-se em vários aspectos fundamentais, como evitar a fotossensibilidade e o eritema por vasodilatação, inibir a inflamação, reconstituir a barreira cutânea e utilizar sabonetes ou substitutos ao sabonete comum, seja com substâncias ativas como sulfacetamida e enxofre, ou detergentes não agressivos, em pacientes que têm pele sensível.

Como complemento às opções de cosmeceúticos que foram comentadas existe a possibilidade de disfarçar o eritema facial com maquiagens.

Os cosmeceúticos podem ser utilizados como terapia única nos casos de rosácea eritematotelangiectásica durante períodos prolongados porque, normalmente, os efeitos adversos de longo prazo desses agentes são mínimos, apresentando assim um perfil de segurança confiável. Nos casos de rosácea papulopustulosa, sua utilidade como adjuvantes de terapias farmacológicas tradicionais e seu efeito de camuflagem podem ser uma alternativa que deve ser considerada pelo médico, assim como seu uso na fase de manutenção, durante as remissões, em que só há eritema.

Geralmente, as informações sobre os cosmeceúticos e as substâncias com as quais são elaborados são muito pouco difundidas na comunidade dermatológica, além da escassa evidência bibliográfica publicada sobre o uso destes agentes em patologias como a rosácea. Os trabalhos com séries grandes de pacientes tratados com cosmeceúticos nesta doença são ainda escassos.

A elaboração destes agentes está direcionada à inclusão de ingredientes naturais de origem botânica e mineral, talvez devido a seus efeitos menos alergênicos e irritantes se comparados com os ingredientes sintéticos; contudo, são necessários mais estudos para validar a eficácia e a real utilidade desses agentes para que sejam levados em conta mais formalmente nas prescrições dos dermatologistas.

O controle integral da doença está fundamentado em múltiplos fármacos, tais como antibióticos, antiparasitários tópicos e sistêmicos, retinóides por via oral, em conjunto com as

medidas gerais. É importante evitar agentes que provoquem vasodilatação facial, como banhos quentes, saunas ou vapor, assim como as bebidas muito quentes ou muito geladas, bebidas alcoólicas e comidas muito temperadas.

Os cosmecêuticos analisados neste capítulo oferecem uma alternativa para o controle e o cuidado da rosácea, buscando inibir a fotossensibilidade, diminuir o eritema e a inflamação, bem como melhorar a função da barreira cutânea. Finalmente, a maquiagem é uma alternativa dentro dos catálogos de algumas empresas ligadas, de alguma maneira, à dermatologia e que fabricam cosmecêuticos.

► Bibliografia

- Anderson RR, Parish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983; 220:524-7.
- Auada-Souto MP, Velho PE. Low strength trichloroacetic acid in treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol*. 2007; 21:1443-5.
- Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2007; 12:1-5.
- Bamford JYM, Elliot BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:107-8.
- Basta-Juzbasic A, Dobric I. The effect of local administration of corticosteroids on course of therapy of rosacea. *Lijec Vjesn*. 1989; 111:89-93.
- Bergfeld WF. A lifetime of healthy skin: implication for women. *Int J Fertil*. 1999; 44:83-95.
- Bersaques J. Historical notes on (Acne) rosacea. *Eur J Dermatol*. 1995; 5:16-22.
- Berth-Jones. Rosacea, perioral dermatitis and similar dermatoses, flushing and flushing syndromes. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*. 2004; 7 ed, Blackwell Scientific Publication, Oxford, p. 44.1-44.19.
- Bisset DL. Common cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27:435-45.
- Biver-Dalle C, Humbert P. Tabac et peau. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2010; 137: 568-72.
- Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2002; 12:577-80.
- Boisnic S, Branchet-Gumila MS, Segard C. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001; 23:89-94.
- Costa IMC, Mesquita KC. Peeling químico médio em lesões papulonodulares de rosácea. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010; 2:237-9.
- Crawford P, Pelle M, James W. Etiology, pathogenesis and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 51:327-41.
- Del Rosso JQ, Baum EW, Draelos ZD, Elewski BE, Fleischer AB Jr, Kakita LS, Thiboutot D. Azelaic acid 15%: clinical versatility in the treatment of rosacea. *Cutis*. 2006; 78:5-19.
- Draelos ZD, Ertel K, Berge C. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis*. 2005; 76:135-41.
- Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatric Dermatol*. 1992; 9:22-6.
- Elewski BE, Draelos Z, Dreno B et al. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol*. 2011; 25:188-200.
- Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol*. 1994; 130:319-24.
- Ferrari A, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% *Quassia* extract in the treatment of rosacea. *J Clin Pharmacol*. 2001. [epub ahead of print]
- Gallo R, Drago F, Paolino S et al. Rosacea treatments: what's new and what's on the horizon? *Am J Clin Dermatol*. 2010; 13(1):299-303.
- Gallo R, Drago F, Paolino S, Parodi A. Rosacea treatments: What's new and What's on the horizon? *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11:299-303.
- Greenwald R, Moak S, Ramamurthy N, Golub LM. Tetracycline suppresses matrix metalloproteinase activity in adjuvant arthritis and in combination with flurbiprofen, ameliorate bone damage. *J Rheumatol*. 1992; 19:927-38.
- Katiyar SK, Ahmad M, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*. 2000; 136:989-94.
- Katz B, Patel V. Photodynamic therapy for treatment of erythema, papules, pustules and severe flushing consistent with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5:6-8.
- Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol*. 2009; 23:876-82.
- Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009; 22:287-94.
- Leyden JJ, Thiboutot D, Shalita A. Photographic evidence from clinical study comparing benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel with vehicle in treatment of rosacea. *Cutis*. 2004; 73:11-7.
- MDI Complex™. Disponível em: http://www.vitalespecialidades.com.br/ler-mais_materias.php?cd_materias=1414
- Mackley C, Thiboutot D. Diagnosing and managing the patient with rosacea. *Cutis*. 2005; 75:25-9.
- Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Moriue T, Kubota Y. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2006; 33:745-52.
- McAleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Vénéréol*. 2009; 144:663-71.
- McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole: a review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1:191-9.
- Mills OH, Rizer RL, Fried RG, Kligman AM, Trookman NS, Stoudemayer T. Rosacea: alternative approaches to research and therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 73:4.
- National Rosacea Association.org [homepage Internet]. Disponível em: <http://www.rosacea.org>
- Nichols K, Desai N, Lebwohl MG. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis*. 1998; 61:344-6.
- Oliver P, Courtenay M. The red face: recognising and managing rosacea. *Dermatology*. 2010; 20(3):16-20.
- Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea*. 1993; 2 ed, Springer-Verlag, Würzburg.
- Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005; 352:793-803.
- Scheinfield N, Berk Thomas. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgraduate Med* 2010; 122:139-43.
- Schmadel LK, McEvoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm*. 1990; 9:94-101.
- Serdar ZA, Yasar S. Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for treatment of papulopustular rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010 [epub ahead of print]
- Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective α 1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 1369-71.
- Slawson D. Permethrin cream useful in treatment of rosacea. *Am Fam Physician*. 2003; 67:1782-3.
- Sneddon I. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol*. 1966; 78: 649-53.
- Tan SR, Tope WD. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:592-9.
- Thiboutot DM. Acne and rosacea. New and emerging therapies. *Dermatol Clin*. 2000; 18:63-71.
- Thiboutot DM. Acne rosacea. *Am Fam Phys*. 1994; 50: 1691-97.
- Torok HM, Webster G, Dunlap FE, Egan N, Jarratt M, Stewart D. Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. *Cutis*. 2005; 75:357-63.
- Weber TM, Ceilley RI, Burger A et al. *J Cosmet Dermatol*. 2006; 5:227-32.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar N, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:907-12.
- Wilkin JK. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol*. 1993; 32:65-7.
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007; 13:975-80.
- Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in treatment of rosacea: do formulation, dosing and concentration matter? *J Drugs Dermatol*. 2006; 5: 317-9.
- Zargari O, Elpern DJ. Granulomatous diseases of the nose. *Int J Dermatol*. 2009; 48:1275-82.
- Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between *Demodex* infestation and rosacea. *Arch Dermatol*. 2010; 146: 896-902.

59

Alterações Capilares

Caroline Romanelli

Fernanda Cruz

- Introdução, 566
- Ativos cosmecêuticos capilares, 566
- Bibliografia, 575

► Introdução

O cabelo é considerado, há muito tempo, componente de beleza muito importante, e, a cada dia, surgem novas técnicas que visam torná-lo mais belo e saudável. Diante da grande variedade de cosméticos capilares, os dermatologistas são cada vez mais procurados para esclarecimentos sobre quais são os produtos químicos e procedimentos mais indicados para cada tipo de cabelo. Dessa maneira, é importante se atualizar sobre as novas técnicas e suas implicações na saúde, para que haja uma orientação adequada para os pacientes.

► Ativos cosmecêuticos capilares

Atualmente, a indústria de cosméticos investe sobremaneira na cosmiatria capilar, área muito estudada e em constante atualização. A cada dia, novas matérias-primas são desenvolvidas, seja na área farmacêutica ou de cosméticos. Desse modo, o dermatologista deve conhecer os ativos com propriedade para fazer uma prescrição adequada.

Na Tabela 58.1, encontramos os ativos cosmecêuticos modernos, mas com objetivos clínicos clássicos, usados na confecção de produtos capilares.

■ Ativos hidratantes

Activeshine Amazon®

► **INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients):** *Orbignya speciosa Kernel Oil (and) Astrocaryum murumuru Butter*. Composto de trigliceróis de palmeiras brasileiras. Ativo com apelo sensorial que melhora o brilho e a maciez, bem como facilita o ato de pentear e desembaraçar os fios. Utilizado em qualquer produto de uso capilar. A concentração utilizada é a partir de 0,5%.

Amanduline SG®

► **INCI: Hydrolyzed Sweet almond Protein.** Obtido de frações purificadas de amêndoas doces. Protege as fibras do cabelo das agressões externas, fortalecendo e protegendo a cutícula das fibras capilares danificadas, além de devolver o brilho aos fios secos, fracos e danificados. Facilita o pentear. Utilizado em xampus e condicionadores. O pH de estabilidade é superior a 6,0, e a concentração utilizada é de 3,0 a 8,0%.

Bioex® cabelos normais

Complexo vegetal hidroalcoólico composto por gel de *Aloe vera*, acerola, fáfia (*Pfaffia*), aveia, macela do campo, germe de trigo e *Ginkgo biloba*. Proporciona maleabilidade, brilho e volume ao cabelo normal. Indicado em formulações capilares de uso frequente em xampus, condicionadores, cremes e géis de tratamento. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Bioex® cereais

Composto por proteínas de trigo e de soja hidrolisadas, bem como extrato de aveia. Ativo com propriedades umectantes e hidratantes, formador de filme, fornecedor de aminoácidos, que melhora a estrutura danificada da queratina, além de reduzir a agressão causada por agentes químicos. A concen-

tração utilizada é de 2,0 a 5,0% (em condicionadores e cremes) e de 3,0 a 5,0% (em xampus).

Bioex® frutas tropicais

Complexo biofrutal, composto por laranja, limão, tangerina, abacaxi e maracujá, rico em vitaminas A, C, PP, D, E, F e complexo B, bioflavonoides, ácidos orgânicos, açúcares e sais minerais, além de óleos essenciais. Tem ação antisséptica, esfoliante, adstringente, desodorante, antioxidante, cicatrizante, restaurador, hidratante, amaciante e condicionadora. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (em cremes, géis e loções) e de 1,0 a 3,0% (em xampus, tônicos e cremes capilares).

Ceramida SH-1%®

Ceramida vegetal glicosilada, hidrocarbonetos vegetais, ácidos graxos livres, esteróis e ésteres graxos etoxilados. Apresenta ação reestruturante sobre o estrato córneo e atua como agente de coesão entre os corneócitos, que fazem parte do couro cabeludo e do fio, diminuindo, consequentemente, as descamações. Promove a reestruturação dos fios danificados por tratamentos químicos ou detergentes, garantindo o alinhamento das escamas de queratina, diminuindo a aparência de fios quebradiços e as pontas duplas; proporciona regulação não oclusiva da perda de água transepidérmica (TEWL), alcançando melhor hidratação e relaxamento, bem como aumento substancial do brilho. Utilizado em xampus, dissolvido previamente em dietanolamida de ácido graxo de coco da formulação a ser realizada. O pH varia entre 5,5 e 7,0, e a concentração utilizada é de 0,5 a 3,0%.

Complex OP®

Ativo composto de ácidos graxos, squalol S (hidrocarbonetos), vitaminas A e F e fosfolipídios veiculados em óleo desodorizado. Auxilia na restauração do filme lipofílico que reveste as camadas externas da camada queratinizada da pele e dos fios. Sua constituição possibilita a retenção e a umidade, por meio da manutenção do filme oclusivo que regula a evaporação transepidérmica, e é lipossolúvel. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Integrahair® AV

Extrato de algas laminárias (*Laminaria digitata*) e glicina vetorizada. Ativo ideal para hidratar e condicionar os fios do cabelo seco, ao mesmo tempo em que impede que o couro cabeludo torne-se oleoso. Utilizado em xampus, condicionadores e tônicos capilares. A concentração utilizada é de 0,5 a 5,0%.

Integrahair® RE

► **INCI: Polyquaternium-7 (and) Capryloyl Glycine (and) Glycerin (and) Hydroxypropyltrimonium Hydrolyzed (and) Wheat Protein (and) Atelocollagen (and) Magnesium Aluminium Silicate.** Ativo composto de pó capriloil glicina, micropartículas de argila coloidal e microesferas de glicerina em poliquatertério-7. Apresentação em pó; tem ação seletiva, pois hidrata e condiciona os fios do cabelo seco ao mesmo tempo em que impede que o couro cabeludo torne-se oleoso. Utilizado em xampus. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Kelyamin®

► **INCI: Hydrolyzed Wheat Protein.** Proteína do trigo hidrolisada, de alta pureza, indicada em produtos para os cuidados e a limpeza dos fios, por apresentar características diferenciadas, como

Tabela 58.1 Ativos cosmeceuticos capilares com objetivos clínicos clássicos: características e indicações.

Uso	Xampus	Condicionadores	Condicionadores sem enxágue	Loção tônica	Máscaras
Hidratante	Activeshine® Amazon Amanduline® SG Bioex® Cabelos Normais Bioex® Cereais Bioex® Frutas Tropicais Ceramida SH-1%® Integrahair® AV Integrahair® RE Kelyamin® Keratec® IFP Luviquat® Ultracare Protesil® Vegecomplex® VC-FV	Activeshine® Amazon Amanduline SG® Bioex® Cabelos Normais Bioex® Cereais Bioex® Frutas Tropicais Integrahair® AV Keratec® IFP Luviquat® Ultracare Manteiga de Mururu® Óleo de Argan® Protesil® Vegecomplex® VC-FV Nutri DNA®	Kelyamin® Luviquat® Ultracare Complex OP®	Bioex® Frutas Tropicais Integrahair® AV Kelyamin®	Keratec® IFP Óleo de Argan® Nutri DNA®
Antisseborreico	Andidandruff® Agent Nova Auxina Tricógena® Beracare® Ada System Beracare® Ars Hair System Bioex® Anticaspa Bioex® Cabelos Oleosos Bioex® Capilar Bioex® Frutas Tropicais Biotin B8 Capigen® Cytormon® Follicusan® Octopirox Vitacomplex AC Zymo hair	Andidandruff® Agent Nova Auxina Tricógena® Beracare® Ada System Beracare® Ars Hair System Bioex® Anticaspa Bioex® Cabelos Oleosos Bioex® Capilar Bioex® Frutas Tropicais Octopirox®	Beracare® Ars Hair System	Beracare® Ada System Beracare® Ars Hair System Bioex® Anticaspa Bioex® Capilar Bioex® Frutas Tropicais Biotin B8® Cytormon® Follicusan® Octopirox® Vitacomplex AC	Beracare® Ars Hair System
Térmico	Ceraphyl® 70	Activeshine® Ceraphyl® 70	Activeshine®	Ceraphyl® 70	Ceraphyl® 70
Antiqueda	Auxina Tricógena® Biominerals® Coper Concentrated Prodhylhair® Follicusan® Kopexil® Vitacomplex® CC	Auxina Tricógena® Biominerals® Coper Concentrated Prodhylhair® Procapil® Vitacomplex® CC	Procapil®	Biominerals® Coper Concentrated Prodhylhair® Follicusan® Kopexil® Procapil®	
Anti-inflamatório	Bioenergyzer®	Bioenergyzer®			
Antisséptico	Bioex® Capilar Bioex® Frutas Tropicais Vitacomplex® AC	Bioex® Capilar		Bioex® Capilar Bioex® Frutas Tropicais Vitacomplex® AC	
Fortalecedor	Bioextender® (Chemyunion) Capilectine® Cartiplex® Hair active® Hairfit Keratin Plus® Keratec® IFP Luna Matrix System® Queratina líquida hidrolisada® Vitacomplex® AQ Vitacomplex® TC	Capilectine® Cartiplex® Hair active® Hairfit Keratin Plus® Keratec IFP® Luna Matrix System® Queratina líquida hidrolisada®	Hair active® Queratina líquida hidrolisada®	Bioextender® (Chemyunion) Capilectine® Cartiplex® Hair active® Luna Matrix System® Vitacomplex® AQ Vitacomplex® TC	Keratec® IFP Queratina líquida hidrolisada®

reparo na queratina capilar danificada. Ajuda a manter a hidratação na superfície capilar, previne a intumescência capilar e a consequente solubilização da queratina em tratamentos capilares como permanentes e colorações, reduzindo a irritação. Utilizado em xampus, condicionadores sem enxágue, loções, géis e musses, além de produtos para cabelo cacheado. A concentração utilizada é de 0,2 a 2,5%.

Kelyamin®

► **INCI: Hydrolyzed Wheat Protein.** Proteína hidrolisada do trigo. Apresentação em pó e em líquido. Ativo usado para dar volume e corpo aos fios, reparar danos da queratina do cabelo, reduzir o poder irritante dos tensoativos. O pH de estabilidade é de 5,5. A concentração utilizada é de 1,0 a 10,0% (em líquidos).

Keratec® IFP

► **INCI: Keratin (and) Hydrolyzed Keratin.** Água, queratina e queratina hidrolisada. Peptídios de queratina e queratina de alto peso molecular obtidos da lã de carneiro. Indicada para fortalecimento da estrutura capilar, pois leva a hidratação até o córtex capilar e nutre o fio internamente. Promove também o fechamento das cutículas e recuperação dos danos desta estrutura, formando um filme que protegerá o cabelo contra futuras agressões, condicionando-o. Usado em xampus, cremes rinses, condicionadores, cremes para pentear, máscaras, manteigas capilares e produtos destinados à reconstrução e ao reparo de fios danificados por tratamentos químicos. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Luviquat® ultracare

► **INCI: Poliquarternum-14.** Polímero condicionador para cuidados com cabelo e pele. Produto com média viscosidade, que facilita o pentear a seco e a úmido, reduz o potencial de irritação dos tensoativos e aumenta o FPS da formulação. É um hidratante comparável ao ácido hialurônico. Usado em condicionadores e musses; produtos sem enxágue, cremes para pentear, ativadores de cachos e *antifrizz*.

Manteiga de murumuru®

Ativo gorduroso, de coloração castanha-clara e odor característico, rica em ácidos oleicos. Tem efeito nutritivo, emoliente e hidratante no cabelo e também na pele. Aditivo para cremes capilares. A concentração utilizada é 3,0%.

Nutri DNA®

Complexo rico em vitaminas, minerais, flavonoides, proteínas, enzimas e aminoácidos essenciais, que integram as frações proteicas do DNA. Estes elementos nutritivos interagem com a queratina do cabelo, formando uma película protetora sobre os fios. Repara e protege a fibra capilar, fornecendo brilho, maciez e volume. Insolúvel em álcool. O pH de estabilidade varia entre 3,5 e 7,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 6,0%.

Óleo de argan®

► **INCI: Argania spinosa Kernel Oil.** Extraído da *Argania spinosa*, uma árvore espinhosa que cresce exclusivamente no sudoeste do Marrocos, conhecida como “árvore da vida”, por oferecer benefícios a saúde e a pele. Contém altos níveis de ácidos graxos essenciais, incluindo ácido linolênico (ômega 6), gamatocoferóis (antioxidantes biológicos), esteróis (especialmente o escotanol [44-49%]) e ainda cinco alcoóis terpênicos, incluindo o lupeol (7,1%). Em razão desta composição, o óleo de argan é amplamente utilizado na indústria cosmética. No cabelo, promove nutrição e brilho, controla o volume e o *frizz* e protege os fios dos efeitos nocivos do sol, mar e cloro. A concentração utilizada é de 2,0 a 20,0%.

Protesil®

► **INCI: Hydrolysed Silk PG-Propyl methylsilanediol Crosspolymer.** É um polímero híbrido multifuncional composto por três partes: aminoproteína de seda, silicone e grupo alquila. Apresenta propriedades de reparar, dar brilho e hidratar os cabelos danificados, além de proteger contra a descoloração. Usado em xampus e condicionadores. A concentração utilizada é de 0,1 a 5,0%.

Vegecomplex® VC-FV

Polpa de amora (*Morus nigra* L.), polpa de framboesa (*Rubus ruticosus* L.), polpa de morango (*Fragaria vesca* L.), dimeticona copoliol, propilenoglicol, metilparabeno.

Este ativo contém açúcar, ácido málico, taninos gálicos, mucilagem, vitaminas A, B e C, sais minerais (ferro e potássio), pectina e flavonoides. Apresenta propriedades de hidratação e condicionamento; proporciona maciez e brilho aos fios, principalmente os danificados por processos químicos, luz ultravioleta e poluição. Solúvel em propilenoglicol, glicerina e água. Insolúvel em álcool. Usado em xampus, condicionadores, produtos capilares em geral e sabonetes. O pH de estabilidade varia entre 4,5 e 6,5. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

■ Antisseborreicos

Andidandruff® Agent Nova

► **INCI: Ichthammol (and) Piroctone Olamine.** Combinação efetiva de componentes para controle e tratamento da dermatite seborreica. O pH ideal é o normalmente utilizado para formulações cosméticas. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Auxina tricógena®

► **INCI: Alcohol (and) Water (and) Tussilago farfara (Coltsfoot) Flower Extract (and) Achillea millefolium Extract (and) Cinchona succirubra Bark Extract.** *Tussilago farfara* L., *Achillea millefolium*, *Cinchona officinalis*. Exerce efeito revitalizante e estimulante. Tem capacidade de normalizar a queda capilar por meio de trocas metabólicas da raiz capilar. Pode ser utilizado por mulheres grávidas. Tem ação seborreguladora e adstringente. Compatível com minoxidil. Usado em loções alcoólicas e glicólicas, xampus e tônicos. O pH é entre 4,8 e 6,8. A concentração utilizada é de 12,0 a 15,0%.

Beracare® ada system

► **INCI: Copaifera officinalis (Balsam Copaiba) Resin (and) Bertholletia Excelsa Seed Oil.** Produto composto por dois ativos obtidos de óleo de copaíba (betacariofileno) e óleo de castanha-do-pará (selênio). Usado em xampus, tônicos, loções e condicionadores. Indicado para tratar o couro cabeludo e cabelos propensos à caspa, reduzindo a produção de sebo. Melhora a descamação, ameniza a irritação e combate o fungo *Pityrosporum ovale*. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Beracare® ars hair system

► **INCI: Passiflora edulis Seed Oil (and) Oryza sativa (Rice) Bran Oil (and) Euterpe oleracea Fruit Oil.** Produto composto por três ativos obtidos de óleo de maracujá (ômega-6), óleo de arroz (gama-orientanol) e óleo de açaí (flavonoides). Indicado para tratar e revitalizar cabelos ressecados e danificados. Solúvel em óleos e insolúvel em propilenoglicol, álcool e glicerina. Usado em xampus, condicionadores, máscaras capilares, cremes de tratamento com e sem enxágue e creme para pentear. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 8,0. A concentração utilizada é igual ou superior a 2,0%.

Bioex® anticaspa

Composto vegetal hidroglicólico composto por bardana, lúpulo, timo, aquileia, juá, limão, maçã, uva, clorofila e ácido salicílico. Indicado em xampus e condicionadores anticaspa e para cabelos oleosos, bem como para formulações que visem ao combate e à prevenção da descamação excessiva do couro

cabeludo. Utilizado em xampus, condicionadores e tônicos. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Bioex® cabelos oleosos

Composto vegetal hidroalcoólico composto por aquileia, juá, limão, sálvia, menta, alecrim, quilaia. Indicado no tratamento e na prevenção da dermatite seborreica do couro cabeludo. Atua também no tratamento restaurador do bulbo piloso. Utilizado em xampus, condicionadores e cremes. Solúvel em água, propilenoglicol e glicerina. Pouco solúvel em etanol. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Bioex® capilar

Complexo vegetal composto por jaborandi, *Capsicum*, pólen, arnica, urtiga, fáfia, gema de ovo e germe de trigo, enriquecido com aminoácidos e mucopolissacarídeos. Sua composição reúne substâncias necessárias à biossíntese de queratinócitos, fator que regula a função da glândula sebácea; antissépticos para controlar as condições do couro cabeludo que interferem no crescimento capilar; substâncias suavizantes para melhorar a textura do tecido; agentes que estimulam a circulação periférica. Usado preferencialmente na forma de tônicos, mas também em xampus e condicionadores. A concentração utilizada é de 3,0 a 10,0%.

Bioex® frutas tropicais

Complexo biofrutal, composto por laranja, limão, tangerina, abacaxi e maracujá, rico em vitaminas A, C, PP, D, E e F e complexo B, bioflavonoides, ácidos orgânicos, açúcares e sais minerais, além de óleos essenciais. Tem ação antisséptica, esfoliante, adstringente, desodorante, antioxidante, cicatrizante, restauradora, hidratante, emoliente e condicionadora.

A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (em cremes, géis e loções); 1,0 a 3,0% (em xampus, tônicos e cremes capilares).

Biotina B8®

Aminoácidos e peptídios sulfurados, complexo vitamínico do grupo B. Biorregulador da secreção sebácea tanto pela redução da lipogênese na glândula sebácea quanto pelo efeito inibidor da enzima 5- α -redutase. Solúvel em água, etanol e propilenoglicol; insolúvel em óleo mineral. Regulariza a secreção e excreção sebácea, tem ação suavizante, adstringente natural da pele e do couro cabeludo. Tem efeito epitelizante, anti-irritante e antipruriginoso, usado em aplicações tópicas com massagens leves. Não é necessário lavar os cabelos após o uso. Utilizado em xampus, loções hidroalcoólicas, cremes e loções cremosas. O pH de estabilidade é entre 5,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0% (para cabelos normais) e 5,0 a 10,0% (para cabelos oleosos).

Capigen®

► INCI: *Water (and) Hydrolyzed Soy Protein (and) 3-Aminopropane Sulfonic Acid (and) Sodium Chondroitin Sulfate*. Produto desenvolvido para o cuidado de cabelos secos e couro cabeludo seco, composto de filtrados bacterianos em um gel hidratante. Usado em produtos para dermatite seborreica do couro cabeludo e para melhorar o crescimento capilar. O pH ideal é o normalmente utilizado para formulações cosméticas. A concentração utilizada é 3,0%.

Cytormon®

Fator de crescimento hormônio-símile. Composto de biotina, *licorice* e cegaba. Ativo que diminui a secreção sebácea excessiva. Indicada em cabelos oleosos, para alopecia e para regeneração capilar. Usado em xampus, tônicos capilares para cabelos oleosos. A concentração utilizada é de 2,0 a 8,0%.

Follicusan®

► INCI: *Water (and) Alcohol Denat (and) Panthenyl Ethyl Ether (and) Milk Protein (and) Lactose (and) Inositol (and) Acetyl Cysteine (and) Acetyl Methionine (and) Sodium Citrate (and) Citric Acid*. Fração derivada do leite, DL-etilpantenol, inositol, aminoácidos sulfurados. Estimula o funcionamento das células do couro cabeludo e folículos pilosos, aumentando a biossíntese de proteínas. Testado *in vitro* e *in vivo*, comprovou ser efetivo no combate à queda de cabelo, na melhora da estrutura capilar e na normalização da secreção sebácea, evitando a formação da caspa. Não se deve ultrapassar um teor de 50% de álcool nas misturas hidroalcoólicas. Usado em tônicos capilares, loções antiqueda e xampus. O pH de estabilidade é entre 6,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 3,0 a 5,0%.

Octopirox®

Ativo antisseborreico que ajuda a inibir o crescimento de substâncias irritantes no couro cabeludo, que constituem os fatores externos da caspa. Usado em tônicos com ação antisseborreica, xampus e condicionadores. O pH de estabilidade varia entre 3,0 e 9,0. A concentração utilizada é de 0,5 a 0,1%.

Vitacomplex® AC

Extratos glicólicos de agrião, avenca, bardana, catuaba, guaraná, jaborandi, marapuama e mutamba. Tem ação estimulante sobre o couro cabeludo, melhora a circulação e a nutrição do folículo piloso, fortalecendo-o, evitando sua queda e promovendo crescimento de fios novos. Apresenta ação reguladora de oleosidade. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (xampus); 3,0 a 7,0% (loções tônicas).

Zymo hair®

► INCI: *Maltodextrin (and) Lipase (and) Subtilisin (and) Amylase*. Complexo de maltodextrina com lipase, protease e alfa-amilase. Este composto das enzimas lipase, protease e alfa-amilase promove a hidrólise de gorduras, proteínas e polissacarídeos encontrados nas sujidades do cabelo e couro cabeludo, facilitando sua remoção em lavagem normal. Usado em xampus antirresíduos. Indicado para cabelos oleosos ou com caspa. O pH de estabilidade varia entre 5,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

■ **Térmicos**

Activeshine®

Encapsulado molecular de derivado de polimetilsiloxanes em ciclodextrinas. Ativo repelente à água, responsável por suavizar os fios capilares e garantir a eles maleabilidade e brilho. Pode ser ativado por meio do calor do corpo, do sol ou da água do chuveiro, durante a lavagem ou uso do secador. Usado em condicionadores com ou sem enxágue. A concentração utilizada é de 0,5 a 3,0%.

Ceraphyl® 70

► **INCI: Quaternium-70 (and) Propylene Glycol.** Quatérnio de cadeia alquílica disperso em propilenoglicol. Apresenta propriedades antiestáticas, desembaraçantes, emulsionante na presença de alcoóis e ácidos graxos. Tem ação sinérgica com o cloreto de cetiltrimetilamônio, substituindo-o, além de apresentar cloreto de cetiltrimetilamônio com menor potencial irritante; facilita o pentear e oferece proteção térmica. Usado em produtos com enxágue: xampus, condicionadores, produtos para cabelos ressecados ou quimicamente tratados, produtos infantis, musses para modelar, máscaras de tratamento e loções em *spray*. A concentração utilizada é de 2,5 a 4,0% (produtos com enxágue); 0,5 a 3,0% (produtos sem enxágue).

■ Antiqueda

Auxina tricógena®

► **INCI: Alcohol (and) Water (and) Tussilago farfara (Coltsfoot) Flower Extract (and) Achillea Millefolium Extract (and) Cinchona succarubra Bark Extract. Tussilago farfara L., Achillea millefolium, Cinchona officinalis.** Exerce efeito revitalizante e estimulante. Tem capacidade de normalizar a queda capilar por meio das trocas metabólicas da raiz capilar. Pode ser usado por mulheres grávidas. Tem ação seborreguladora e adstringente. Compatível com minoxidil. Usado em loções alcoólicas e glicólicas, xampus e tônicos. O pH é entre 4,8 e 6,8. A concentração utilizada é de 12,0 a 15,0%.

Biominerals® coper

Cobre orgânico, complexado com peptídios, obtido por enriquecimento de leveduras. Indicado na prevenção da queda de cabelos, pois estimula o bulbo capilar. Usado em tônicos, xampus e condicionadores.

A concentração utilizada é de 2,0 a 10,0%.

Concentrated prodhyhair®

► **INCI: Silanetriol (and) Potassium Citrate (and) Carbomer (and) Laureth-11 (and) Water.** Ativo capilar antiqueda, pertencente à família dos silanóis, indicado no tratamento da queda dos cabelos, no estímulo ao crescimento de novos fios, no eflúvio associado à dermatite seborreica e na reestruturação capilar. Pode ser aplicado em xampus, condicionadores, loções e tônicos capilares. A concentração utilizada é de 1,0 a 10,0%.

Follicusan®

► **INCI: Water (and) Alcohol Denat (and) panthenyl Ethyl Ether (and) Milk Protein (and) Lactose (and) Inositol (and) Acetyl Cysteine (and) Acetyl Methionine (and) Sodium Citrate (and) Citric Acid.** Fração derivada do leite, DL-etilpantenol, inositol, aminoácidos sulfurados. Estimula o funcionamento das células do couro cabeludo e dos folículos pilosos, aumentando a biossíntese de proteínas. Testado *in vitro* e *in vivo*, comprovou ser efetivo no combate à queda de cabelo, na melhora da estrutura capilar e na normalização da secreção sebácea, evitando a formação da caspa. Não se deve ultrapassar um teor de 50% de álcool nas misturas hidroalcoólicas. Usado em tônicos capilares, loções antiqueda e xampus. O pH de estabilidade é entre 6,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 3,0 a 5,0%.

Kopexil®

► **INCI: Diaminopyrimidine Oxide.** Este ativo inibe a atividade da lisil hidroxilase (LH), uma enzima que participa da adequada

maturação do colágeno nos níveis transcricionais e enzimáticos. Controla a queda de cabelo hereditária ou sazonal, evitando o endurecimento e a atrofia do folículo capilar ocasionada pelo hormônio testosterona. Este ativo torna o cabelo mais espesso, cessa a queda e preserva o cabelo por um longo período. Usado em casos de alopecia androgenética de padrão masculino e eflúvios. Usado em xampus, loções, géis, espumas, emulsões, sabonetes e *sprays*. A concentração utilizada é de 0,1 a 10,0% (usual entre 0,2 a 5,0%).

Procapil®

► **INCI: Butylene Glycol (and) PPG-26-Buteth-26 (and) PEG-40 Hydrogenated Castor Oil (and) Apigenin (and) Oleanolic Acid (and) Biotinyl Tripeptide-1.** Combinação de *matrikina* vitaminada (biotinil-GHK) com apigenina, um flavonoide de frutas cítricas e ácido oleanoico das folhas de oliveira. Combate as principais causas da alopecia (microcirculação do couro cabeludo deficiente, atrofia folicular causada por di-hidrotestosterona e envelhecimento do folículo), bem como do processo de envelhecimento folicular, além de prevenir a queda capilar. Usado em produtos para tratamento de queda dos fios, como loções, condicionadores e produtos sem enxágue. A concentração utilizada é 3,0%.

Vitacomplex® CC

Extratos glicólicos de camomila e macela. Apresentam grandes quantidades de vitamina C, fitoesterina e azuleno, e são recomendados para dar brilho e clarear naturalmente o cabelo. São também estimulantes da circulação capilar e agem contra a queda dos fios. O efeito deste ativo pode ser maximizado com a associação com o extrato glicólico de frutas tropicais. O pH de estabilidade varia de 5,0 a 7,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (xampus); 3,0 a 7,0% (condicionadores).

■ Ativo anti-inflamatório

Bioenergyzer®

Ativa a circulação sanguínea, fortalece os fios do cabelo e acelera o crescimento capilar. Apresenta propriedades anti-inflamatórias e descongestionantes.

A concentração utilizada é de 2,0 a 8,0%.

■ Ativos antissépticos

Bioex® capilar

Complexo vegetal composto por jaborandi, *capsicum*, pólen, arnica, urtiga, fáfia, gema de ovo e germe de trigo, enriquecido com aminoácidos e mucopolissacarídeos. Sua composição reúne substâncias necessárias à biossíntese de queratinócitos, fator que regula a função da glândula sebácea; antissépticos para controlar as condições do couro cabeludo que interferem no crescimento capilar; substâncias suavizantes para melhorar a textura do tecido; agentes que estimulam a circulação periférica. Usado preferencialmente na forma de tônicos, mas também em xampus e condicionadores. A concentração utilizada é de 3,0 a 10,0%.

Bioex® frutas tropicais

Complexo biofrutal, composto por laranja, limão, tangerina, abacaxi e maracujá, rico em vitaminas A, C, PP, D, E, F e complexo B, bioflavonoides, ácidos orgânicos, açúcares

e sais minerais, além de óleos essenciais. Tem ação antiséptica, esfoliante, adstringente, desodorante, antioxidante, cicatrizante, restauradora, hidratante, amaciante e condicionadora. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (em cremes, géis e loções); 1,0 a 3,0% (em xampus, tônicos e cremes capilares).

Vitacomplex® AC

Extratos glicólicos de agrião, avenca, bardana, catuaba, guaraná, jaborandi, marapuama e mutamba. Tem ação estimulante sobre o couro cabeludo, melhora a circulação e a nutrição do folículo piloso, fortalecendo-o, evitando sua queda e promovendo crescimento de fios novos. Apresenta ação reguladora de oleosidade. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (xampus); 3,0 a 7,0% (loções tônicas).

■ Fortalecedores

Bioextender®

► **INCI: Hydrolyzed Rhodophyceae Extract.** É um líquido obtido da alga (*Rhodophyceae*), encontrada no arquipélago de Brehat, na França. O extrato da alga vermelha é obtido por hidrólise ácida. O produto é filtrado e, depois, esterilizado. É composto por elementos que tornarão possível a incorporação de aminoácidos sulfurados no interior dos fios, deixando-os com melhor aparência e mais vigor. Este ativo ajuda a prevenir as agressões externas, a fortalecer a fibra do cabelo e reconstruir a aparência natural. Usado em xampus, géis e loções. Deixar agir no cabelo por 15 min. O pH de estabilidade varia entre 4,5 e 7,0%. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Capilectine®

► **INCI: Glycerin (and) Water (and) Glycoproteins.** Extrato herbal usado para estimulação da vitalidade do cabelo. Usado em produtos capilares para melhora do crescimento, em xampus, condicionadores e tônicos.

A concentração utilizada é 4,0% (em loções estimulantes capilares); 0,5% (em xampus) e de 0,5 a 1,0% (em condicionadores).

Cartiplex®

Complexo de proteínas, mucopolissacarídeos e carboidratos. Recomendado para cuidados da pele e do cabelo. Atua como substrato para auxiliar a regeneração e proteção dos tecidos. É hidrossolúvel. Usado em xampus, condicionadores, cremes e loções. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Hair active®

Ativo rico em peptídios, vitaminas e oligoelementos obtido do tremoço. Estimula a atividade mitótica das células e sua capacidade de síntese proteica. A ação da vitamina PP (nicotinamida) possibilita o aumento da circulação e facilita a penetração de micronutrientes através da papila do folículo piloso. Renova o ciclo capilar e estimula o crescimento do cabelo, além de melhorar a resistência e devolver a densidade capilar aos níveis normais. Solúvel em álcool, estável em solução hidroalcoólica até 40% de álcool. Usado nos demais produtos não enxaguáveis, loções tônicas, xampus e condicionadores. O pH de estabilidade é entre 5,0 e 10,0.

A concentração utilizada é de 15,0 a 30,0% (demais produtos não enxaguáveis); 0,5 a 2,0% (xampus e condicionadores).

Hairfit keratin plus®

Hidrolisado de queratina. Este ativo é uma mistura estabilizada de proteína, poliquatérnio, glicina, cistina e cisteína, que promove condicionamento do cabelo. Ativo que facilita o pentear dos cabelos secos e úmidos, bem como diminui a quebra dos fios. A concentração utilizada é de 0,3 a 2,0% (em xampus, condicionadores e cremes para cabelos).

Keratec® IFP

► **INCI: Keratin (and) Hydrolyzed Keratin.**

Água, queratina e queratina hidrolisada. Peptídios de queratina e queratina de alto peso molecular obtidos da lã de carneiro, indicada para fortalecimento da estrutura capilar, pois leva a hidratação até o córtex capilar e nutre o fio internamente. Promove também o fechamento das cutículas e recuperação dos danos desta estrutura, formando filme que protegerá o cabelo contra futuras agressões, condicionando-o. Usado em xampus, cremes rinses, condicionadores, cremes para pentear, máscaras, manteigas capilares e produtos destinados à reconstrução e ao reparo de fios danificados por tratamentos químicos. A concentração utilizada é de 1,0 a 5,0%.

Luna matrix system®

► **INCI: Glycerin (and) Hydroxyethyl Behenyl Alcohol; Cetearyl Alcohol (and) Isocetyl Alcohol (and) quaternium-70; Propylene glycol (and) Dimethyl, methyl (aminoethylaminoisobutyl) siloxane; C11-C15 Ethoxylated secondary alcohol (and) Disodium Lauriminodipropionate Tocopheryl Phosphates (and) DimethylPABAamidopropyl LaurdimoniumToslylate (and) Oxybenzone (and) lauroyl Lysine (and) Glycine (and) Nacetyl Cysteine (and) Arginine HCL.** Ativo indicado para cabelos fracos, quebradiços, danificados e quimicamente tratados. Usado em xampus, condicionadores, produtos sem enxágue e em ampola capilar. O pH de estabilidade varia entre 3,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 0,5 a 10,0%, sendo o ideal 5,0%.

Queratina líquida hidrolisada®

► **INCI: Hydrolyzed Keratin.** Substância rica em aminoácidos que aumenta a resistência capilar. Usada em xampus, condicionadores, cremes sem enxágue, géis e máscaras capilares. A concentração utilizada é de até 1,0%

Vitacomplex® AC

Extratos glicólicos de agrião, avenca, bardana, catuaba, guaraná, jaborandi, marapuama e mutamba. Tem ação estimulante sobre o couro cabeludo, melhora a circulação e a nutrição do folículo piloso, fortalecendo-o, evitando sua queda e promovendo crescimento de fios novos. Apresenta ação reguladora de oleosidade. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (xampus); 3,0 a 7,0% (loções tônicas).

Vitacomplex® TC

Extratos glicólicos de alecrim, *Aloe vera*, camomila, confrei, jaborandi, *Pfaffia* e quina. Tem ação estimulante e fortificante no couro cabeludo, melhora a circulação e a nutrição do folículo, estimulando seu crescimento e prevenindo a queda. Tem ação reguladora da oleosidade. O pH de estabilidade varia entre 3,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 3,0 a 7,0% (xampus e loções tônicas).

■ Outros ativos

Chemypotein® wheat

É um hidrolisado de proteínas de trigo, de alta pureza, solúvel em água. Este ativo apresenta propriedades de aumento da tolerância da pele e dos olhos a tensoativos; espessa e estabiliza espuma em formulações detergentes; promove equilíbrio e retenção de umidade. Estabiliza emulsões. Facilita o tamponamento de formulações cosméticas; é formador de filme, condicionador e reparador do cabelo. O pH de estabilidade varia entre 5,5 e 6,5%.

A concentração utilizada é de 1,0 a 10,0% (xampus); 2,0 a 10,0% (sais de banho e condicionadores); 1,0 a 4,0% (condicionadores enxaguáveis); 1,0 a 5,0% (géis modeladores e/ou condicionadores); 2,0 a 10,0% (loções hidroalcoólicas); 1,0 a 5,0% (permanentes e alisantes); 1,0 a 10,0% (musses).

Energilium®

► **INCI: Laminaria Digitata Extract (and) Magnesium L-Aspartate (and) Disodium Adenosina Triphosphate.** Ativo que age aumentando o metabolismo celular. Energizante. Usado em produtos capilares para regeneração e fortalecimento. A concentração utilizada é de 2,0 a 8,0%.

H-VIT®

Ativo composto por extrato de licorice, rosa canina, *Chicorium intybus*, óleo de castanha-do-pará, *Rhodophyceae*, mentol, biotina e pantenol. Indicado para o tratamento de queda de cabelo e oleosidade capilar. Tem propriedades nutrientes, hidratantes e refrescantes. Indicado para produtos de linha masculina. A concentração utilizada é de 0,5 a 3,0%.

Lecitina hidrossolúvel CLR dispersível®

Fosfatídeo que faz parte da composição de cada célula do nosso organismo. Ele regula a permeabilidade das paredes celulares e as funções dos tecidos orgânicos, especialmente da epiderme. Considerada suavizante e hidratante para cabelos e peles. Usada em xampus para cabelos secos e delicados, condicionadores e máscaras capilares. A concentração utilizada é de 1,0 a 2,0%.

Lema®

► **INCI: Melaleuca Alternifolia (Tea Tree) Leaf Extract (and) Leptospermum Scoparium Oil. Malaleuca alternifolia & Leptospermum scoparium.** Usado em antissépticos para as mãos, higiene pessoal, anticaspa e desinfetante hospitalar. Antimicrobiano usado inclusive contra *E. coli* e *S. aureus*. Solúvel em óleo. O pH de estabilidade é entre 4,0 e 9,0. A concentração utilizada é de 0,5 a 2,0%.

Lypoxydase®

► **INCI: Mannitol (and) Glycine Soja (and) protein.** Inibe o crescimento do pelo após a depilação, retarda o metabolismo das células queratinizadas e, conseqüentemente, a formação do pelo, ação obtida pela inativação do ácido linoleico. Usado em preparações aquosas ou dissolvido em gel anidro, somente no momento da utilização. A concentração utilizada é 0,22%.

Maysol®

► **INCI: Hydrolysed Corn Protein.** Proteína do milho hidrolisada, com teor de aminoácidos livres. Ativo rico em aminoácidos livres, principalmente leucina e prolina, e pequenos peptídeos. Usado em xampus, condicionadores, cremes sem enxá-

gue, loções, musses e géis. A concentração utilizada é de 0,2 a 3,0%.

Mel Quat®

► **INCI: Hydroxypropyltrimonium Honey.** Mel quaternizado, proveniente do mel natural modificado por meio de reações químicas, como quaternização, para obter um produto não pegajoso e potencialmente efetivo como umectante, superior à glicerina. É um líquido claro praticamente inodoro, com 50% de sólidos, que proporciona uma sensação agradável e suave na pele e no cabelo. Usado em xampus, condicionadores com e sem enxágue, géis para cabelo e em formulações de colorantes, relaxantes e alisantes capilares. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Nutriormon complex®

► **INCI: Water (and) Propylene Glycol (and) Cocos nutrifera (Coconut) Extract (and) Laminaria digitata Extract (and) Aloe barbadensis Leaf Extract.** Complexo ativo para tratamento de cabelos secos e danificados. Apresenta ação de filme protetor.

Phaniligne® NA

Hidrolisado de colágeno e meticona. Trata-se de uma solução concentrada e de precursores monoméricos estáveis modificados, que polimerizam sobre os cabelos. Forma um filme elástico. Possibilita a modelagem natural do penteado, independentemente da umidade relativa do ar, é hidrossolúvel. Usado em xampus e condicionadores. O pH de estabilidade varia entre 3,5 e 7,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0%.

Queratan®

Hidrolisado de queratina para o cabelo. Ativo que, devido ao baixo peso molecular, apresenta facilidade de penetração na cutícula dos fios. Tem ação hidratante, restauradora, que confere brilho e maciez aos cabelos. É hidrossolúvel. O pH de estabilidade varia entre 3,5 e 7,0%. A concentração utilizada é de 1,0 a 6,0%.

Salcare® SC 30

► **INCI: Polyquaternium-6.** Polímero catiônico com função altamente condicionadora e desembaraçante para cabelos secos e danificados. Usado em condicionadores, cremes para pentear e máscaras condicionadoras. Uso exclusivo em meio catiônico. A concentração utilizada é de 0,2 a 2,0%.

Tricolastyl® LS 9267

► **INCI: Water (and) mannitol (and) Pterocarpus marsupium Bark Extract (and) Disodium Succinate (and) Glutamic Acid.** Este ativo é preparado principalmente do extrato da casca da *Pterocarpus marsupium*, uma árvore originária da Índia. É uma associação sinérgica de ácido glutâmico que age como um substrato para muitas reações nas células e succinato de sódio, que é um estimulante do metabolismo celular. Apresenta propriedades anti-inflamatórias e antirradicais livres. Líquido marrom avermelhado, com odor característico, solúvel em água e insolúvel em óleos. Usado para prevenção da queda e do envelhecimento dos fios. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (tônicos) e 10% (algumas semanas uma ou duas vezes ao ano).

Vegequat®

Ativo obtido da condensação dos ácidos graxos do coco com proteínas hidrolisadas de trigo. É um composto de amô-

nio quaternário em solução a 30%. Apresenta cadeia polipeptídica que adere aos fios, mas não se acumula sobre a queratina capilar. Facilita o pentear dos cabelos secos ou molhados. Protege o cabelo do estresse mecânico ou químico, como tinturas e permanentes, proporcionando brilho e volume. Usado em xampus, condicionadores com e sem enxágue, loções capilares e géis. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 5,0. A concentração utilizada é de 0,5 a 5,0%.

Vitacomplex® AQ

Extratos glicólicos de agrião, bardana, bétula, *capsicum*, castanha da índia, cavalinha, jaborandi, macela, marapuama, noqueira e quina.

Os taninos encontrados neste complexo são responsáveis pela ação adstringente, que, em conjunto com o silício, melhora a circulação, estimula a biossíntese de fibras colágenas e elastina, preservando a elasticidade e a tonicidade da pele. Estimula o metabolismo cutâneo e acelera a cicatrização. Sua principal ação é sobre o sistema venoso, aumentando a resistência e o tônus das veias. Diminui a permeabilidade e a fragilidade capilar, fortalecendo os fios fracos, proporciona brilho e melhora a textura dos cabelos. É responsável pela vasodilatação e oxigenação, estimulando a circulação do couro cabeludo, evitando a queda do cabelo. O pH de estabilidade varia de 4,0 a 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 5,0% (xampus); 3,0 a 7,0% (loções capilares).

Vitahair®

D-Pantenol em solução a 75%. Indicado para prevenção do ressecamento dos cabelos e couro cabeludo. Ele repara danos mecânicos e danos causados por tratamentos químicos. Suaviza e condiciona a cutícula, deixando-a regular e sem resíduos. A concentração utilizada é de 0,5 a 3,0%.

■ Efeito build-up

Efeito *build up* (do inglês, acúmulo) decorre de um excesso de condicionamento, pois alguns produtos como xampus e condicionadores deixam uma grande quantidade de resíduo após a lavagem. Esses resíduos têm efeito cumulativo, até que o cabelo se torna pesado, sem movimento.

Na Tabela 58.2, estão listados alguns ativos que impedem o efeito *build-up*.

Belsil® ADM 6057 E

► **INCI: Amodimethicone (and) Cetrimonium Chloride (and) Trideceth-10.** Macroemulsão de amodimeticona contendo tensoativo catiônico. O produto forma um filme sobre o cabelo, impedindo a deposição de substâncias (efeito *build-up*). Além disso, facilita o pentear e reduz cargas eletrostáticas, conferindo brilho e maciez aos fios. Usado em produtos capilares em geral e para efeito condicionante. A concentração utilizada é de 0,5 a 5,0%.

Tabela 58.2 Ativos que impedem o efeito *build-up*.

Ativo	Concentração utilizada
Belsil® ADM 6057 E	0,5 a 5,0%
Integrahair® AD	5,0%
Salcare® SC 10 e SC 11	0,5 a 3,0%

Integrahair® AD

Extrato de alga *Pelvetia canaliculata*. Ativo usado em preparações dermocosméticas para controlar a deposição de resíduos catiônicos nos cabelos. Sabe-se que xampus condicionadores destinados a cabelos ressecados, desvitalizados, rebeldes e quebradiços utilizam ativos catiônicos ou polycatiônicos que se depositam sobre a superfície aniônica do fio, promovendo ligações fortes que geram filmes que recobrem a superfície do fio por efeito cumulativo, causando cabelos sem vida. Usado em xampus, xampus 2 em 1, condicionadores e cremes sem enxágue. A concentração utilizada é de 5,0%.

Salcare® SC 10 e SC 11

► **INCI: Polyquaternium-7.** Polímero catiônico com propriedades condicionadoras e formadoras de filme. Diminui o efeito *build-up*. Usado em xampus e sabonetes líquidos. Compatível com meios aniônicos. A concentração utilizada é de 0,5 a 3,0%.

■ Fotoprotetores capilares

Os ativos fotoprotetores formam um filme nos fios dos cabelos impedindo a ação dos raios UV, melhorando assim o aspecto do cabelo. Deve ser usado em produtos sem enxágue, principalmente em cabelos que sofreram processos químicos, como tinturas, descoloração e permanentes. Ajudam também na manutenção da cor do cabelo.

Na Tabela 58.3, estão listados alguns ativos usados.

Crodasorb®

► **INCI: Polyquaternium-59 (and) Butilenoglicol.** Absorvedor poliéster. Poliquaternário que apresenta proteção UV. Previne danos capilares causados por UV, protege proteínas e lipídios de superfície e facilita o pentear, além de preservar a cor natural do cabelo. Efetivo em produtos com e sem enxágue. A concentração utilizada é de 1,5 a 5,0%.

Hidrahair® 02

Ativo composto de tocóis e ferrulatos provenientes da *Oriza sativa*, *Glycine soja*, *Elaeis guineensis* e pantenol. Ativo de origem vegetal que oferece proteção contra a fotodegeneração com ação antioxidante. Usado em condicionadores, tônicos capilares, géis capilares e loções. A concentração utilizada é de 1,0 a 3,0%.

Incroquat® UV 283

► **INCI: Cinnamidopropyl Trimonium Chloride.** Protege os cabelos dos danos solares (radiação UV), facilita o pentear do cabelo exposto às radiações. É hidrossolúvel. A concentração utilizada é de 1,5 a 3,0%.

Tabela 58.3 Cosméticos fotoprotetores de uso capilar.

Ativos	Concentração utilizada
Crodasorb®	1,5 a 3,0%
Hidrahair® 02	1,0 a 3,0%
Incroquat® UV 283	1,5 a 5,0%
Luviquat® Ultracare	—
Melscreen® Black EX	2,0 a 8,0%
Puricare® LS 9658	2,0 a 4,0%

Luviquat® ultracare

► **INCI: Poliquarternum-14.** Polímero condicionador para cuidados com cabelo e pele. Produto com média viscosidade, que facilita o pentear a seco e a úmido, reduz o potencial de irritação dos tensoativos e aumenta o FPS da formulação. É um hidratante comparável ao ácido hialurônico. Usado em condicionadores e musses; produtos sem enxágue, cremes para pentear, ativadores de cachos e *antifrizz*.

Melscreen® Black EX

► **INCI: Water (and) Butylene Glycol (and) Krameria Triandra Root Extract (and) Sarothamnus Scoparius Extract (and) Juglans Regia (Walnut) Leaf Extract.** Complexo padronizado em melaninas vegetais contendo extrato glicolizado proveniente da extração dos princípios ativos de giesta (*Sarothamnus scoparius* Koch), Krameria (*Krameria triandra*) e noqueira (*Juglans regia* L.), padronizado em naftoquinonas. É usado em produtos capilares, como xampus, condicionadores com e sem enxágue, promovendo proteção aos fios devido ao seu especial espectro de absorção UVB, atuando assim como um filtro químico de origem totalmente natural. Este ativo destaca-se por sua composição rica em melaninas vegetais escuras e precursores de melaninas, como os derivados aminados da oxidação da tirosina. Seu uso em produtos para tratamento capilar promove de modo gradual a deposição de pigmentos tintóreais, precursores de melaninas e melaninas escuras. O pH de estabilidade varia entre 4,5 e 6,5. A concentração utilizada é de 2,0 a 8,0%.

Puricare® LS 9658

► **INCI: Water (and) Glycerin (and) Moringa Pterygosperma Seed Extract.** Peptídio extraído das sementes da árvore *Moringa oleifera*. Protege os cabelos contra os efeitos da poluição e das radiações UVB, melhorando a estética dos cabelos; condiciona e proporciona força a fibra capilar. Solúvel em água e insolúvel em óleos e gorduras. O pH de estabilidade varia entre 3,0 e 8,0. A concentração utilizada é de 2,0 a 4,0%.

■ Efeito tonalizante

Alguns ativos podem proporcionar, quando usado de maneira contínua, um efeito tonalizante aos cabelos (Tabela 58.4).

Complexo biovegetal®

► **INCI: Meththylsilanol Acetyltyrosine (and) Cooper Acethylmethionane (and) Walnut Extract (and) Rosemary Extract (and) Hops Extract (and) Henna Extract.** Contém derivados da tirosina, acetilmetionato de cobre, extratos de noqueira, erva-mate, alecrim, lúpulo e henna. São precursores de melanina e ativos botânicos tona-

lizantes. Foi desenvolvido para realçar e tonalizar o bronzeado, a coloração natural e o brilho dos cabelos escuros. É usado em produtos para tratamento capilar, como xampus, condicionadores, máscaras capilares, tratamentos com cremes com enxágue e ampolas. Este ativo também é usado em produtos para cuidados da pele, como emulsões e géis. O pH de estabilidade varia de 4,5 a 5,5. A concentração utilizada é de 1,0 a 8,0%.

Melscreen® gold EX

► **INCI: Water (and) Propylene Glycol (and) Curcuma longa (Turmeric) Root Extract (and) Crocus sativus Flower Extract.** É um complexo padronizado em fitopigmentos amarelados, contendo extração glicosilada de *Curcuma longa* e *Crocus sativus* padronizado em curcumina. Sua aplicação cosmética promoverá a deposição gradual de pró-melaninas, melaninas vegetais e carotenoides de açafrão, que irão promover no cabelo reflexos dourados ou alaranjados. Sua aplicação é ideal para aqueles que buscam “brilho ou mechas douradas” ou para cabelos claros que estejam sem vida, promovendo um efeito restaurador a cor original dos fios. Usado em xampus, condicionadores e condicionadores sem enxágue. A complementação do xampu com *Poliquaternum 10®* é adequada, pois aumenta a deposição e a fixação dos pigmentos sobre os fios do cabelo. O pH de estabilidade varia de 4,5 a 6,5. A concentração utilizada é de 2,0 a 10,0% (xampus e condicionadores); 2,0 a 5,0% (condicionadores sem enxágue).

Melscreen® red EX

► **INCI: Water (and) Propylene Glycol (and) Krameria Triandra Root Extract (and) Lycopene.** É um complexo padronizado em fitopigmentos vermelhos, contendo princípios ativos da *Krameria triandra* e licopeno, um fitopigmento vermelho, que é um carotenoide encontrado em tomates maduros. É um agente antioxidante usado em xampus e condicionadores para manutenção da cor, condicionadores sem enxágue, máscaras de tratamento, devido à rica composição química de *Krameria triandra* e dos fitopigmentos vermelhos, que irão promover a restauração dos cabelos acobreados e ruivos. A complementação do xampu com um polímero é adequada, pois aumentará a deposição e a fixação dos pigmentos sobre os fios do cabelo. O pH de estabilidade varia de 4,5 a 6,5. A concentração utilizada é de 2,0 a 10,0% (xampus e condicionadores); 2,0 a 5,0% (condicionadores sem enxágue).

Novaplant cornflower extract®

É um ativo potente tonalizante natural, que acentua os reflexos dos cabelos grisalhos e brancos, além de ter ação calmante e adstringente. A concentração utilizada é 2,0%.

Vitacomplex EC®

Extratos glicólicos de alecrim, chá preto, henna preta e noqueira. O uso constante deste ativo proporciona, gradualmente, aos cabelos uma cor preta intensa, pois este ativo contém pigmentos naturais que se depositam sobre os fios. Confere brilho e condicionamento, corpo e maleabilidade aos cabelos danificados, além de fortalecer os fios, diminuir a queda e auxiliar no tratamento da caspa. O pH varia entre 5,0 e 7,0. A concentração utilizada é de 3,0 a 7,0%.

■ Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento são mediadores biológicos naturais que atuam sobre os processos de reparo e regeneração.

Tabela 58.4 Ativos modernos que conferem tom às hastes capilares.

Ativo	Tonalidade	Concentração usada
Complexo Biovegetal®	Realça brilho em cabelos escuros	1,0 a 8,0%
Melscreen® Gold EX	Reflexos dourados	2,0 a 10,0% (xampus e condicionadores); 2,0 a 5,0% (condicionadores sem enxágue)
Melscreen® Red EX	Acobreados/ruivos	2,0 a 10,0% (xampus e condicionadores); 2,0 a 5,0% (condicionadores sem enxágue)
Novaplant Cornflower Extract®	Grisalhos e brancos	2,0 %
Vitacomplex EC®	Pretos	3,0 a 7,0%

Tabela 58.5 Fatores de crescimento de uso capilar.

Ativos	Concentração usada
Fator de crescimento fibroblástico ácido – aFGF	3,0 a 7,0%
Fator de crescimento fibroblástico básico – bFGF	1,0 a 3,0%
Fator de crescimento insulínico – IGF	1,0 a 3,0%
Fator de crescimento vascular endotelial – VEGF	1,0 a 3,0%
Peptídio TGP-2	1,0 a 3,0%
Fator estimulador de queratinócitos – CGGF	1,0 a 3,0%
CG-noggin	1,0 a 3,0%

Eles são encontrados em vários tecidos em fase de cicatrização e reparação. Alguns fatores de crescimento afetam a proliferação celular, a remodelagem tecidual e o ciclo de crescimento capilar, bem como a diferenciação folicular. Os fatores de crescimento são estruturas importantes, reguladoras da mitogênese e morfogênese do folículo capilar.

Na Tabela 58.5, estão listados alguns fatores de crescimento utilizados em produtos capilares.

Fator de crescimento fibroblástico ácido – aFGF

► **INCI: Human Oligopeptide-13.** Induz a síntese de colágeno e elastina; estimula o crescimento capilar e inibe sua despigmentação; aumenta a circulação sanguínea do couro cabeludo; promove a revitalização dos folículos capilares.

A concentração utilizada é de 3,0 a 7,0%.

Fator de crescimento fibroblástico básico – bFGF

► **INCI: Human Oligopeptide-3.** Reduz e previne linhas e rugas pela ativação de novas células da pele; fortalece a elasticidade cutânea por induzir a síntese de colágeno e elastina; melhora a circulação periférica, sendo indicado para disfunções capilares. A concentração utilizada é de 1,0 a 3,0%.

Fator de crescimento insulínico – IGF

► **INCI: Human Oligopeptide-2.** Melhora a aparência de linhas e rugas de expressão; aumenta a produção de colágeno e elastina da pele e reduz manchas avermelhadas; apresenta um efeito redutor de gordura (drenagem) facial e corporal; estimula os folículos capilares a produzirem um cabelo mais denso e forte. A concentração utilizada é de 1,0 a 3,0%.

Fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF

► **INCI: Human Oligopeptide-11.** Estímulo do crescimento capilar pela facilitação da nutrição do folículo capilar; indução da angiogênese. A concentração utilizada é de 1,0 a 3,0%.

Peptídio TGP-2

► **INCI: Human Oligopeptide-34.** O peptídio TGP-2 é derivado do fator de crescimento transformador (TGF) que apresenta

ação seletiva, proporcionando clareamento da pele, além de, simultaneamente, retardar o crescimento de pelos. Usado em produtos para clareamento da pele e prevenção de manchas, clareamento de axilas, virilha e buço; hirsutismo; pós-depilatórios; pós-peeling e pós-laser; calmantes da pele. O pH de estabilidade é de 5,0 a 7,0. Não associar tensoativos. A concentração utilizada é de 1,0 a 3,0%.

Fator estimulador de queratinócitos – CGGF

► **INCI: Human Oligopeptide-5.** Reduz e previne rugas e linhas finas. Libera o KGF na base dos folículos capilares, promovendo o fortalecimento capilar.

CG-noggin

► **INCI: Human Oligopeptide-18.** Promove crescimento capilar e inibe a despigmentação. Estimula e revitaliza os folículos capilares.

► Bibliografia

- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Dias MFRG, Addor FAS. Tratamentos estéticos e cuidados dos cabelos: uma visão médica (parte 2). *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009; 1(4):178-85.
- Abraham LS, Moreira AM, Moura LH, Reis MF, Dias G. Tratamentos estéticos e cuidados dos cabelos: uma visão médica (parte 1). *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2009; 1(3):130-6.
- Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD. Disorder of hair. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Publishing. 7 ed. 2004; 4:63.01-120.
- Bolduc C, Shapiro J. Hair care products: waving, straightening, conditioning and coloring. *Clin Dermatol*. 2001; 19(4):431-6.
- Bouillon C, Wilkinson J. *The science of hair care*. 2 ed. Boca Raton: Taylor & Francis. 2005.
- Dawber R. Hair: its structure and response to cosmetic preparations. *Clin Dermatol*. 1996; 14(1):105-12.
- Dias MFRG, Abraham LS. Cosmiatria Capilar. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR, editors. *Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2010. p. 82-9.
- Draeos ZD. Hair physiology. In: Draeos ZD, editor. *Hair care a illustrated dermatologic handbook*. London and New York: Taylor & Francis Group. 2005; pp. 1-19.
- Fitzpatrick RE, Mehta EC. Fatores de crescimento endógeno como cosmecêuticos. In: Draeos ZD. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 125-132.
- Gummer CL. Cosmetics and hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jul; 27(5):418-21.
- Nagase S, Satoh N, Nakamura K. Influence of internal structure of hair fiber on hair appearance. II. Consideration of the visual perception mechanism of hair appearance. *J Cosmetic Sci*. 2002 Nov-Dec; 53(6):387-402.
- Souza VM, Júnior DA. *Ativos dermatológicos edição especial*. 1ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.
- Werger N, Schlake T. Igf-I signaling controls the hair grows cycle and differentiation of hair shafts. *J Invest Dermatol*. 2006 Sep; 126(9); 2135; author reply 2135-6.
- Wickett RR. Permanent Waving and straightening of hair. *Cutis* 1987; 39:496-7.

60

Condições Perioculars

Elisangela Samartin Pegas Pereira

- Envelhecimento da pele, 578
- Envelhecimento intrínseco ou cronológico, 578
- Fotoenvelhecimento, 578
- Envelhecimento cutâneo × tabagismo, 578
- Região orbitária, 578
- Conclusão, 581
- Bibliografia, 582

► Envelhecimento da pele

O envelhecimento da pele é influenciado pelo fator genético e por vários outros, incluindo exposição ambiental (radiação UV, xenobióticos e estresse mecânico), mudanças hormonais e processos metabólicos (geração de vários compostos químicos como espécies de oxigênio ativado, açúcares e aldeídos). Todos os fatores, juntos, atuam nas alterações estruturais, funcionais e na aparência da pele. A radiação ultravioleta (UV), isoladamente, é o maior fator responsável pelo envelhecimento cutâneo.

► Envelhecimento intrínseco ou cronológico

O envelhecimento intrínseco ou cronológico é definido pelas alterações clínicas, histológicas e fisiológicas que ocorrem na pele protegida do sol, afetando as taxas de *turnover* epidérmico, *clearance* de substâncias químicas para a derme, espessura da derme e celularidade, termorregulação, taxa de reepitelização após ferimentos, proteção mecânica, resposta imune, percepção sensorial, produção de suor e sebo, capacidade de síntese de vitamina D e reatividade vascular (Tabela 60.1). Clinicamente, manifesta-se por atrofia cutânea, a qual pode resultar em proeminência dos vasos sanguíneos e perda da elasticidade. O estrato córneo permanece relativamente inalterado, mas a epiderme adelgaçada, com achatamento da junção dermoepidérmica, torna-se mais frágil. Há considerável diminuição da espessura e da vascularização da derme, assim como redução no número e na capacidade biossintética dos fibroblastos, resultando no atraso do processo de cicatrização de feridas. Com o aumento da idade, há um declínio progressivo na resposta dos queratinócitos e fibroblastos aos fatores de crescimento, o que diminui a capacidade de proliferação. O comprometimento da resposta imune é visto, uma vez que existe uma diminuição no número e uma morfologia anormal das células apresentadoras de antígenos.

► Fotoenvelhecimento

O fotoenvelhecimento é uma superposição do fotodano ao envelhecimento intrínseco. Este dano ocorre pela exposição crônica da pele à luz UV. Clinicamente, a pele torna-se áspera, a epiderme hiperplásica inicialmente e então atrofica; há flacidez, palidez com rugas, hiperpigmentação irregular, lentigos e telangiectasias. Os poros da pele são maiores. Há

também aumento de neoplasias benignas, lesões pré-malignas e malignas (Figura 60.1). O fotodano na derme manifesta-se por degeneração do colágeno e deposição anormal de material elástico, refletindo-se por rugas, sulcos e coloração amarelada da pele. As rugosidades são atribuídas às alterações no estrato córneo e também às mudanças nos glicosaminoglicanos. A microcirculação é também afetada pela exposição solar, com surgimento de telangiectasias e afinamento das paredes dos vasos. A radiação UV na pele aumenta as formas de oxigênio reativo e diminui as enzimas endógenas antioxidantes. Descobertas recentes apontam para a interação entre a radiação de UVA e o DNA mitocondrial (DNAm) como um importante elemento do processo de envelhecimento cutâneo, em consequência da ação de radicais livres.

► Envelhecimento cutâneo × tabagismo

O tabaco exacerba o fotoenvelhecimento, principalmente em mulheres, com relação direta com o número de maços de cigarro consumidos por ano. Na pele de tabagistas, há espessamento e fragmentação das fibras elásticas, semelhante ao observado na pele com danos actínicos; porém, a elastose actínica é restrita à derme papilar, enquanto as alterações nas fibras elásticas na pele de tabagistas também são observadas na derme reticular. O tabagismo também tem sido relacionado com a diminuição da água contida no estrato córneo, aceleração na hidroxilação do estradiol, com diminuição dos níveis de estrogênio na pele, contribuindo para o ressecamento e a atrofia.

► Região orbitária

Esta região é formada pelo complexo órbito-oculopalpebral, e, a partir dos 30 anos, já se observam mudanças relacionadas com o envelhecimento. A atrofia subcutânea e muscular altera a fenda palpebral, salientando as gorduras intraorbitárias, como uma pseudo-herniação através das estruturas relaxadas, exteriorizando-se sob a forma de bolsas gordurosas, a partir dos 40 anos. As rugas finas palpebrais surgem em torno dos 28 anos e dependem da espessura da pele e de hábitos (Figura 60.2).

■ Medidas preventivas e tratamento do envelhecimento cutâneo da área dos olhos

Profilaxia

► **Fotoproteção.** Sendo a radiação ultravioleta o principal fator agravante do envelhecimento cutâneo, recomendam-se medidas fotoprotetoras que devem ser adotadas desde a infância, principalmente nos indivíduos de pele mais clara, como usar óculos escuros e protetores solares, bem como evitar exposição solar direta. Recomendam-se filtros solares com proteção em todo espectro ultravioleta, tanto na faixa UVB como UVA. Deve-se ressaltar que a radiação UVA desempenha um papel mais importante no processo de envelheci-

Tabela 60.1 Funções da pele humana que declinam com a idade.

Renovação celular	Resposta imunológica
Função de barreira	Termorregulação
<i>Clearance</i> químico	Produção de suor
Percepção sensorial	Produção de sebo
Proteção mecânica	Produção de vitamina D
Cicatrização	Reparo na molécula de DNA

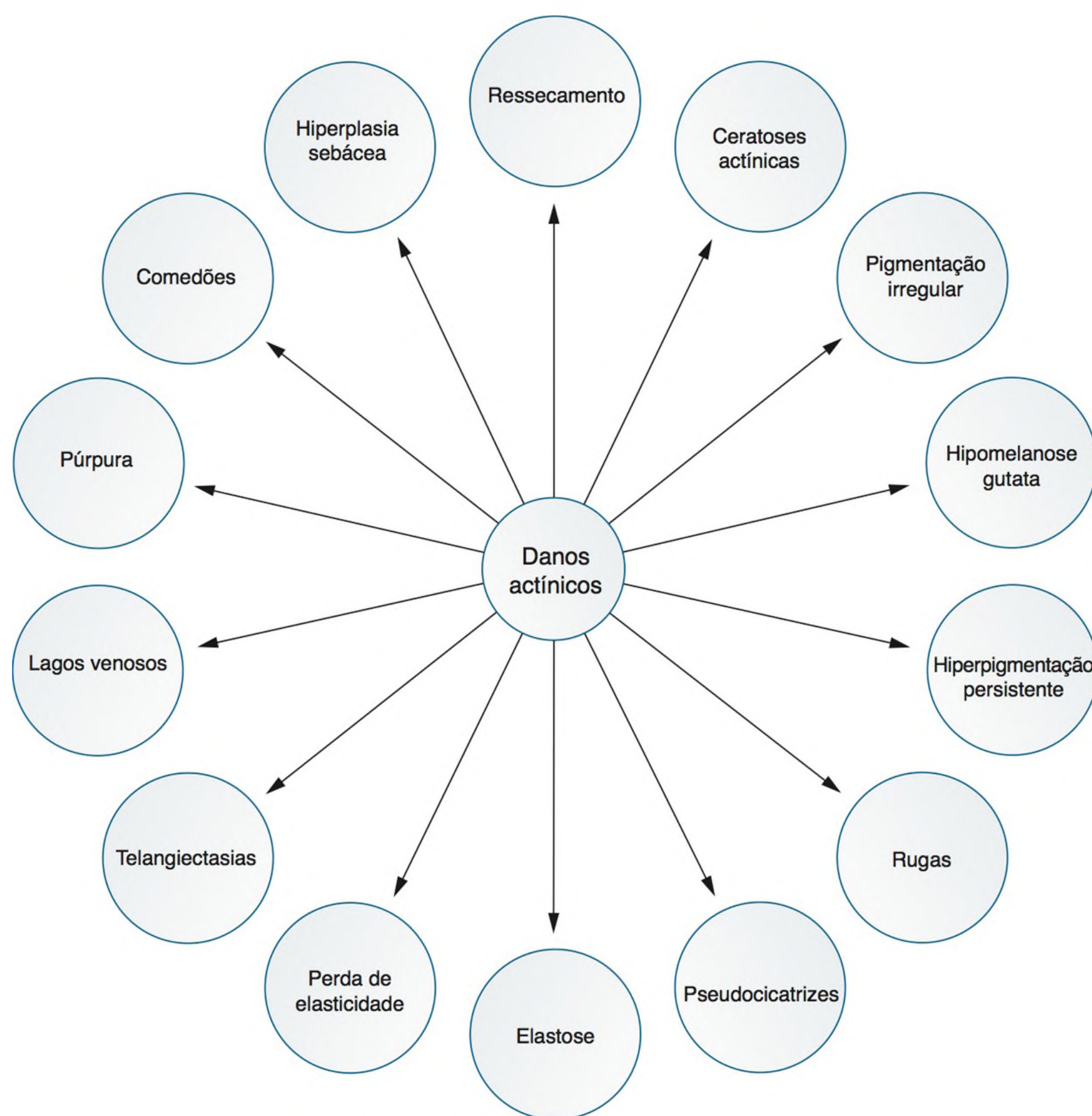


Figura 60.1 Achados clínicos da pele com danos actínicos.

mento, em razão da sua capacidade oxidativa e de maior penetração na pele, chegando à derme.

Tratamento tópico

Os produtos de uso tópico habitualmente são veiculados em emulsões cremosas ou em cremes, pois a prevenção da perda de água da superfície cutânea, por agentes hidratantes oclusivos, leva à melhora das linhas finas de desidratação, mais

evidente ao redor dos olhos, uma vez que a pele envelhecida apresenta-se normalmente mais seca. A seguir, são enumeradas as substâncias mais frequentemente utilizadas na prática clínica.

Retinoides

Serão discutidos no Capítulo 29.

Alfa-hidroxiácidos

Serão discutidos no Capítulo 35.

Nifedipino

Trata-se de um antagonista di-hidropiridínico do cálcio, que bloqueia os canais de cálcio das células musculares, inibindo sua contração. Um estudo sugere que o nifedipino, em aplicação cosmecêutica, seria capaz de relaxar as fibras da mímica muscular, reduzindo a profundidade das rugas, e funcionaria como uma opção não invasiva ao uso da toxina botulínica ou como tratamento de manutenção pós-aplicação da toxina botulínica.

Antioxidantes e botânicos

O fotoenvelhecimento é sabidamente causado pela radiação UV, que penetra na pele, causando a produção de radicais livres, levando a danos na membrana celular, enzimas e proteí-



Figura 60.2 Rugas periorbitárias.

nas da matriz extracelular. Alguns radicais livres são removidos das células por vias enzimáticas e não enzimáticas. Com o avançar da idade e a exposição à radiação UV, há depleção desses sistemas de remoção. Sendo assim, utilizam-se os antioxidantes, possibilitando um aporte direto, em concentrações maiores, com aproveitamento melhor e mais rápido. A seguir, são descritos alguns deles.

► **Vitamina C.** A vitamina C topicamente utilizada penetra na pele e previne o eritema UV-induzido e a formação de *sunburn cells* na epiderme. Além das funções antioxidantes, a vitamina C é essencial para a síntese de colágeno, e há evidências de que ela iniba a collagenase.

► **Vitamina E.** A vitamina E é o principal antioxidante lipossolúvel que protege as membranas celulares da peroxidação, diminuindo, assim, a produção de radicais livres. A atividade da proteinoquinase C (PKC) nos fibroblastos aumenta com a idade, assim como a formação de collagenase, levando ao aumento da degradação do colágeno. A alfatocoferol, forma biologicamente ativa da vitamina E, inibe a atividade da PKC e a produção da collagenase, protegendo contra o envelhecimento.

► **Ácido alfa-lipoico.** É o único antioxidante lipo e hidrossolúvel. Penetra nas membranas celulares facilmente e leva os radicais livres para dentro da matriz intracelular aquosa. Exibe ainda atividade anti-inflamatória *in vitro*.

► **Chá verde.** O extrato de chá verde é rico em compostos do ácido polifenólico e tem demonstrado proteção contra edema e eritema UV-induzidos. Os polifenóis de chá verde diminuem a formação de dímeros de ciclobutano pirimidina se aplicados na pele antes da exposição à radiação ultravioleta. Acredita-se que esses dímeros têm um importante papel na iniciação da mutagênese e carcinogênese UV-induzidas.

► **Coffeerry®.** Diminui as linhas finas ao redor dos olhos, melhora a hiperpigmentação e minimiza o aspecto geral de fotoenvelhecimento. É rico em vários antioxidantes, incluindo o ácido ferúlico (Figura 60.3).

► **Soja.** É rica em flavonoides chamados isoflavonas. Alguns efeitos cutâneos podem estar ligados a seu efeito estrogênico, principalmente em mulheres na pós-menopausa. A genisteína, uma isoflavona específica, aumenta a expressão do gene do colágeno em cultura de células.

► **Coenzima Q10.** Também conhecida como ubiquinona, é lipossolúvel, sendo uma substância semelhante a vitamina, presente em todas as células. Participa de várias etapas na produção de energia intracelular. Existe em pequenas quantidades em vários alimentos, e é sintetizada nos tecidos humanos, embora seus níveis diminuam com a idade. Além disso, suas propriedades antioxidantes podem trabalhar sinergicamente com a vitamina E. Estudos *in vitro* demonstraram que o pré-tratamento dos queratinócitos em cultura com CoQ10 pro-

tege do estresse oxidativo UVA-induzido e contra o dano ao DNA.

► **Rutina e carcinina.** A rutina é um flavonoide com propriedades antioxidantes, foto e vasoprotetora, além de ter atividade anti-inflamatória. A carcinina é um antioxidante que protege o colágeno da glicação (reticulação) e o DNA celular. Juntas, têm indicação na prevenção de edemas periorbitários e no uso pós-procedimentos dermatológicos.

► **Ácido ferúlico.** Potente antioxidante encontrado nas folhas e sementes de muitas plantas, especialmente em cereais, como arroz marrom, trigo e aveia, café, maçã, alcachofra, amendoim, laranja e abacaxi. Combate os radicais livres, ajudando a prevenir os danos causados pela radiação UV, e inibe o processo de geração de melanina. Tem, ainda, capacidade de estabilizar quimicamente as vitaminas C e E.

► **Asiaticosida.** É um componente isolado da *Centella asiatica*, uma planta que tem sido usada há milhares de anos em países asiáticos, normalmente para a melhora da cicatrização de feridas. Vários estudos recentes têm demonstrado que a asiaticosida melhora a síntese de colágeno. Alguns estudos *in vitro* postulam que a asiaticosida poderia ser usada topicamente para prevenir e corrigir o envelhecimento cutâneo.

► **Açaí.** O uso do açaí como tratamento tópico da pele é limitado, em razão do risco de pigmentação quando usado em altas concentrações.

Diversos outros antioxidantes e extratos botânicos são citados na literatura, como: silimarina, curcumina, picnogenol e romã, ainda com poucos estudos que efetivamente comprovem a sua eficácia.

■ Pigmentação infraorbicular | Olheiras

Condição na qual ocorre relativo escurecimento das pálpebras inferiores. Afeta indivíduos de qualquer idade, cor e sexo, apesar da maioria das queixas serem de mulheres, principalmente as morenas. Apesar de não representarem uma doença, as olheiras podem influenciar na qualidade de vida dos pacientes, pois lhes conferem um aspecto cansado e triste (Figura 60.4).

A pigmentação infraorbicular constitucional tem caráter autossômico dominante. Apesar de a etiologia não estar bem elucidada, há diversos fatores relacionados com seu aparecimento, como:

- Deposição dérmica de melanina: alguns estudos histológicos sugerem uma deposição dérmica de melanina, demonstrada pela proteína anti-S100 e pela coloração de prata de Fontana-Masson. Causas como exposição solar excessiva e ingestão de algumas substâncias podem levar à melanocitose dérmica



Figura 60.3 Resposta clínica de 30 dias de uso de produto a base de Coffeerry® na região periorbicular, 2 vezes/dia: melhora estética importante das rugas e dermatocalásio de pálpebras superior e inferior. Cortesia: Dra. Lúcia Helena Fávro de Arruda e Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.



Figura 60.4 Pigmentação infraorbicular (olheiras).

- Hiperpigmentação pós-inflamatória secundária a dermatites de contato alérgica ou atópica: a pigmentação infraorbicular é mais prevalente em indivíduos alérgicos. Acredita-se que seja causada pelo edema e pela fricção provocada pelo paciente, em razão do prurido ao redor dos olhos
- Localização superficial dos vasos: com o envelhecimento, os pacientes perdem a gordura periorbitária subcutânea, e a atrofia da pele pode levar à visualização do plexo vascular orbital. A coloração azulada é secundária à rede de capilares dérmicos
- Escurecimento decorrente de flacidez e excesso de pele
- Substâncias: algumas substâncias e fármacos, como antipsicóticos, quimioterápicos e alguns colírios, ocasionalmente provocam olheiras
- Insônia e cansaço persistentes: atuam neste processo por meio da estase dos vasos sanguíneos, levando à mudança de cor nesta região.

Opções terapêuticas

Agentes despigmentantes

► **Hidroquinona.** Inibe a síntese de DNA e RNA e induz a degradação dos melanossomos e a destruição dos melanócitos. Os efeitos despigmentantes tornam-se evidentes após 5 a 7 semanas, em geral precedidos por eritema e descamação. A hidroquinona pode ser usada em combinação com outros agentes, sendo que a fórmula de Kligman (hidroquinona 5%, tretinoína 0,1% e dexametasona 0,1%) representa a melhor combinação conhecida, mas as reações adversas como eritema, descamação, mílio coloide, dermatite de contato irritante e alérgica e hipermelanose paradoxal pós-inflamatória podem ocorrer intensamente nesta região.

► **Ácido retinoico.** Reduz a pigmentação pela inibição da transcrição da tirosinase e espessamento da camada granular da epiderme. O número de melanócitos aparentemente não é afetado, mas o seu dano é evidente. Os efeitos colaterais incluem eritema, descamação, queimação intensa, o que limita seu uso nas pálpebras.

► **Ácido kójico.** É um derivado fúngico hidrofílico, obtido de espécies de *Aspergillus* e *Penicillium*. Inibe a tirosinase. Alguns estudos indicaram que o ácido kójico é equivalente à hidroquinona no efeito clareador. Pode induzir irritação e reações de hipersensibilidade, podendo, porém, ser mais irritante do que a hidroquinona.

► **Ácido azelaico.** É obtido de cultura de *Pityrosporum ovale*. Interfere na atividade da tirosinase e na síntese de DNA, o que o retiraria da esfera dos cosmeceuticos.

► **Belides®.** Ingrediente botânico, obtido das flores de *Bellis perennis*, que atua praticamente em todas as etapas do processo de síntese de melanina. Estudos demonstram que, durante a melanogênese, Belides® promove a redução da formação de radicais livres. Após a formação de melanina, exerce papel direto no clareamento cutâneo, pois reduz a transferência dos melanossomos formados no melanócito para as células epidérmicas, diminuindo a pigmentação cutânea.

► **Aqua Licorice®.** Despigmentante obtido da *Glycyrrhiza glabra*, conhecido como alcaçuz, contém saponinas e flavonoides, que são princípios ativos de grande ação anti-inflamatória.

► **Embllica®.** Ativo retirado da fruta *Phyllanthus emblica*, é utilizado em produtos anti-idade e em clareadores cutâneos. Tem amplo espectro de atividade antioxidante.

► **Soja.** Interfere na transferência de melanina pela inibição da via do receptor de proteína ativada-2 (PAR-2), via inibidores da tripsina. A PAR-2 regula a ingestão de melanossomos pelos queratinócitos, e inibindo-se esta via, há uma redução na fagocitose de melanossomos e da transferência de melanossomos e consequentemente a produção de pigmento.

► **Niacinamida.** Inibe a transferência de melanossomos aos queratinócitos, além dos efeitos na acne e na rosácea. Apresenta, ainda, efeitos na hiperpigmentação e melhora no aspecto geral da pele.

► **Aloesin®.** Derivado da planta *Aloe vera*, inibe a tirosinase e a DOPA, tendo efeito na pigmentação cutânea.

► **Vitamina K.** A vitamina K1 (fitonadiona) é encontrada em várias plantas e a vitamina K2 é primariamente sintetizada pelas bactérias intestinais. Embora a fitonadiona sistêmica seja um fator essencial na biossíntese hepática de fatores de coagulação, sua aplicação tópica é útil na estase sanguínea e púrpura em fases iniciais.

► **Pfaffia paniculata + Ptychopetalum olacoides + Lilium candidum.** Um estudo demonstrou que este composto de plantas brasileiras, quando aplicado topicamente, é capaz de melhorar a hiperpigmentação e a tonalidade da pele periorbitária. Contribui ainda no processo microinflamatório e na estase hemodinâmica. Estudos *in vitro* foram realizados e demonstraram uma diminuição na produção de prostaglandina E2, leucotrieno B4 e histamina, além da estimulação à síntese da enzima antioxidante superóxido dismutase.

► **Ácido tioglicólico.** Também chamado ácido mercaptoacético, o ácido tioglicólico é composto de enxofre em sua composição, com peso molecular de 92,12 (intermediário entre os ácidos tricloroacético e o glicólico, 163,4 e 76,05, respectivamente). Trata-se de substância altamente solúvel em água, álcool e éter, sendo facilmente oxidável. Sua afinidade com ferro é semelhante à da apoferritina, tendo a capacidade de quelar o ferro da hemossiderina, por apresentar grupo tiólico. Topicamente, na abordagem de hiperpigmentações hemossideróticas, utilizam-no na concentração de 5 a 12%. Na abordagem de olheiras, quando usado na concentração de 2,5%, à noite, por 8 semanas, mostra redução da pigmentação (visível por dermatoscopia) maior que 50% em 81% dos usuários (Figura 60.5).

Conclusão

Apesar das diferentes opções, poucas proporcionam melhora satisfatória. O mais importante é investigar as pos-

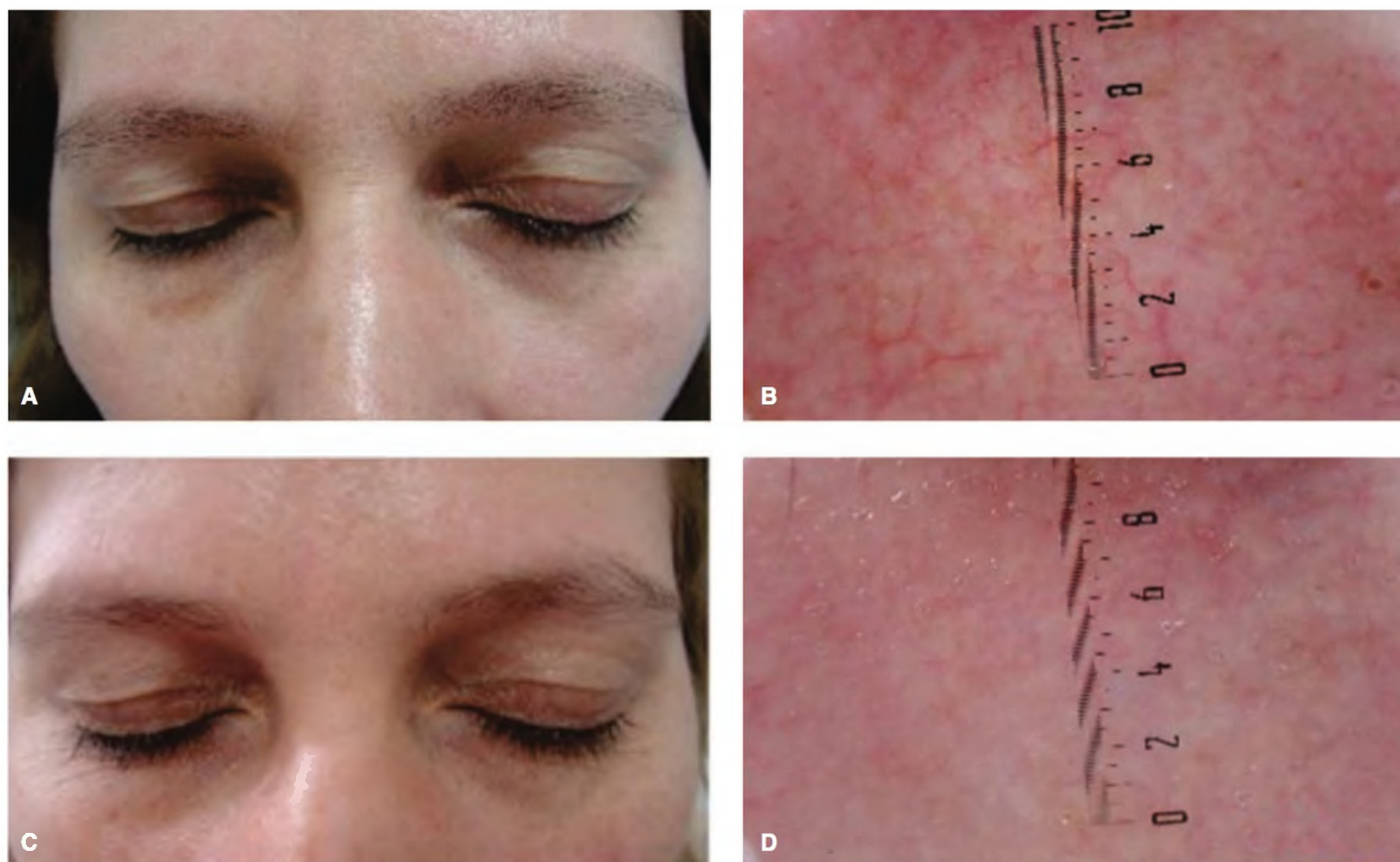


Figura 60.5 Evolução clínico-dermatoscópica da pigmentação palpebral das olheiras antes (A, B) e após (C, D) o uso noturno de ácido tioglicólico 2,5%, por 8 semanas. (Cortesia: Dra. Ana Carolina Barbosa Leite, Belo Horizonte/MG, Brasil.)

síveis causas da formação das “olheiras”, para, assim, escolher, de modo mais assertivo, o tratamento; em alguns casos, são sugeridos tratamentos cirúrgicos.

► Bibliografia

- Bansal SB, Draelos ZD. Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(1):32-39.
- Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211:241-251.
- Beer K, Kellner E, Beer J. Cosmeceuticals for rejuvenation. *Facial Plastic Surgery*. 2009;25(5): 285-289.
- Berson DS. Natural Antioxidants. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(7suppl):s7-12.
- Bruce S. Cosmeceuticals for the attenuation of extrinsic and intrinsic dermal aging. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2):s17-22.
- Burgess C. Topical Vitamins. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(7suppl):s2-6.
- Chiu AE, Chan JL, Kern DG *et al*. Double-blinded, placebo-controlled trial of green tea extracts in the clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol Surg*. 2005;31(7): 855-859.
- Costa A, Moises TA, Cordero T *et al*. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):613-620.
- Costa OA, Basile AVD, Medeiros VLS, Moisés TA, Ota FS, Palandi JAC. Peeling de gel de ácido tioglicólico 10%: opção segura e eficiente na pigmentação infraorbicular constitucional. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(1):29-33.
- Draelos ZD. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4%hydroquinone/0.3%retinol versus tretinoin 0.05%emollient cream. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):827-831.
- Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in dermatology*. 2008;26(6):627-32.
- Eberlin S, Pereda MDCV, Dieamant GC, Nogueira C, Werka RM, Queiroz MLS. Effects of a Brazilian herbal compound as a cosmetic eyecare for periorbital hyperchromia (“dark circles”). *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(2):127-135.
- Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ *et al*. *Tratado de dermatologia*. 5ª ed. Livraria e editor Revinter Ltda. 2005.
- Fowler JF Jr, Woolery-Lloyd H, Waldorf H, Saini R. Inovations in Natural Ingredients and their use in skin care. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(6 Suppl):S72-81.
- Freitag FM, Cestari TF. What causes dark circles under the eyes? *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:211-215.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2004;12:363-372.
- Innocenti M, Ramoni S, Doria C, Antropoli C, Garbagna N, Grossi E, Veraldi S. Treatment of periocular wrinkles with topical nifedipine. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:282-285.
- Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia estética*. 1ª ed. Atheneu: 2004.
- Lee J, Jung E, Lee H *et al*. Evaluation of the effects of a preparation containing asiaticoside on periocular wrinkles of human volunteers. *Int J Cosmet Science*. 2008;30:167-173.
- Levin J, Momin SB, Momin DO. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(2):22-41.
- Lin FH, Lin JY, Gupta RD *et al*. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):826-32.
- Love LP, Farrior EH. Periocular anatomy and aging. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2010;18(3):411-417.
- Lupi O, Belo J, Cunha PR. *Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Editora Guanabara Koogan. 2010.
- Mitsuishi T, Shimoda T, Mitsui Y *et al*. The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of lower eyelids. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(2):73-75.
- Mukherjee S, Date S, Patravale V *et al*. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-348.
- Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes and treatment options. *Dermatol Surg*. 2009;35(8):1163-1171.
- Shamban AT. Current and new treatments of photodamaged skin. *Facial Plastic Surgery*. 2009;25(5):337-346.



Parte 6

Cosmecêuticos em “Peles Especiais”

64

Infância

Ana Carolina Belini Bazán Arruda

Lúcia Helena Fávaro de Arruda

- Introdução, 586
- Uso de cosmecêuticos no recém-nascido, 586
- Uso de cosmecêuticos na infância, 587
- Conclusão, 589
- Bibliografia, 589

► Introdução

A pele humana constitui uma barreira importante entre o hospedeiro e o meio físico, químico e biológico; entretanto, representa, também, uma porta de entrada em potencial para agentes infecciosos e toxinas. Pode haver vulnerabilidade cutânea em todas as faixas etárias (embrião, neonato, criança e idoso), mas agentes teratogênicos podem ter como alvo a pele do embrião. Assim, é conhecida a relação entre o uso sistêmico de algumas substâncias e malformações congênitas (p. ex., a aplasia cútis).

No caso do recém-nascido, seja prematuro ou a termo, há uma preocupação constante em relação à absorção percutânea de substâncias aplicadas topicamente e à resultante toxicidade. Desse modo, vários agentes de uso tópico podem apresentar toxicidade sistêmica, dependendo da substância, da concentração e/ou da extensão em que são aplicados, ao se considerar, na criança, a relação entre superfície e peso corpóreo.

Na infância, a exposição descontrolada à radiação ultravioleta aumenta o risco individual de câncer cutâneo na vida adulta. Por isso, é importante considerar as peculiaridades da pele da criança e do adolescente em relação à do adulto.

Embora a constituição anatômica da pele normal da criança e do adolescente seja semelhante à do adulto, existem diferenças fisiológicas, como a secreção de glândulas sebáceas, de início na adolescência, o pH da superfície da pele ou mesmo a diferença de espessura da epiderme e do estrato córneo e o tamanho dos corneócitos que levam a alterações na perda de água transepidermica e, consequentemente, na hidratação cutânea. Devem-se considerar também as diferenças na oleosidade e no manto lipídico nas diferentes faixas etárias e regiões anatômicas, bem como as variações sazonais, que interferem de modo diferente na criança e no adulto.

Todo cuidado de higiene e bem-estar a ser aplicado deve ser específico para as diferentes faixas etárias. Desse modo, a discussão sobre o uso dos cosmecêuticos nesse grupo especial de crianças e adolescentes se torna muito importante. Além da abordagem nos cuidados da pele normal, é importante considerar também as dermatoses específicas de cada faixa etária nas quais os cosmecêuticos representam uma opção importante, tanto como adjuvantes da terapia medicamentosa quanto na manutenção desses tratamentos.

Neste capítulo, aborda-se primeiro o uso de cosmecêuticos no cuidado diário da pele normal e em algumas condições clínicas mais frequentes no recém-nascido e na infância. Por ser a pele do adolescente muito semelhante à de um adulto jovem, as queixas e necessidades específicas dessa faixa etária serão atendidas especificamente em cada capítulo correspondente deste livro.

► Uso de cosmecêuticos no recém-nascido

A pele do bebê se diferencia da do adulto na espessura, sendo mais fina (40 a 60%), menos pilosa e com menor coesão entre a epiderme e a derme. Além disso, a proporção entre área de superfície e peso de um neonato é de até 5 vezes a do adulto, variando de 3 vezes no recém-nascido (RN) a termo,

37 a 41 semanas de idade gestacional, até 7 vezes no prematuro (< 36 semanas).

A pele do RN exerce importante papel fisiológico na regulação da temperatura e também na barreira contra infecções. A absorção percutânea do RN é maior principalmente nas regiões axilares, inguinais, retroauriculares e escrotal. Os prematuros têm maior permeabilidade cutânea do que os RN a termo.

Sendo assim, é necessário ter precaução em relação ao uso de substâncias tóxicas em áreas extensas nas crianças e, principalmente, nos prematuros. Como a pele na faixa etária que vai desde o nascimento até o 30º dia de vida está em uma fase de transição, o sistema enzimático epidérmico ainda não alcançou sua maturidade completa, o que aumenta o risco de toxicidade cutânea por substâncias de uso tópico.

A Tabela 61.1 mostra algumas substâncias que podem ser encontradas em produtos cosmecêuticos, potencialmente perigosas quando aplicadas em áreas extensas com exposição prolongada na pele de recém-nascidos.

A absorção cutânea ocorre pelas células do estrato córneo e pela camada epidérmica espinhosa (via transepidermica), bem como pelas glândulas sebáceas dos folículos pilosos (via apêndices cutâneos), entrando na corrente sanguínea e levando a efeitos sistêmicos que podem variar de leves até letais.

A pele do bebê é recoberta fisiologicamente por um manto ácido com propriedades bactericidas. A média do pH da pele humana é de 5,4 a 5,9. É sabido que alguns sabões ou produtos detergentes podem alterar o pH da superfície da pele, mesmo que por pouco tempo após sua aplicação, podendo assim transformar a flora bacteriana normal da pele.

Portanto, nos cuidados de higiene diária, não é recomendado o uso de substâncias alcalinas (sabões, loções ou cremes) que possam diminuir ou eliminar este manto protetor.

Nos banhos, devem-se utilizar água morna e substâncias neutras ou com pH próximo ao da pele, não tóxicas e não abrasivas.

Serão abordados a seguir aspectos da pele normal e das afecções mais comuns nesta faixa etária e os cosmecêuticos que podem ser utilizados com segurança como adjuvantes da terapia medicamentosa.

Os cuidados com os bebês começam com a higienização da pele. Vários produtos são lançados pela indústria para esta faixa etária; assim, deve-se atentar para alguns cuidados.

Higienizadores contêm surfactantes (ou tensoativos), que são essenciais para remoção de substâncias lipossolúveis, como restos de comida, saliva e dejetos. Todas essas substâncias são nocivas à pele do bebê e devem ser removidas. Entretanto, como a pele de neonatos e crianças é muito sensível, os surfactantes devem ser os mais suaves possíveis, para não remo-

Tabela 61.1

Riscos informados da absorção percutânea do recém-nascido.

Composto	Produto	Toxicidade
Ácido bórico	Talco infantil	Vômito, diarreia, eritrodermia, convulsão e morte
Ácido salicílico	Queratolítico	Acidose metabólica, salicilismo
Álcool isopropílico	Antisséptico tópico	Necrose cutânea hemorrágica
Hexaclorofeno	Antisséptico tópico	Encefalopatia vacuolar e morte
Resorcina	Antisséptico tópico	Metemoglobinemia
Ureia	Queratolítico	Uremia

verem em excesso o manto epidérmico, aumentando, assim, a perda de água transepidérmica.

Produtos compostos por surfactantes complexos são mais suaves do que os compostos por surfactantes simples, isso porque os surfactantes complexos formam micelas maiores que são incapazes de penetrar na pele e, portanto, não causam irritação.

Sabonetes e xampus de uso infantil devem conter, de preferência, tensoativos complexos anfotéricos ou não iônicos, pH neutro, próximo ao fisiológico da pele, não irritar os olhos, não arder e de preferência não conter corantes e essências em grande quantidade. Isso diminui a intolerância ao produto, promovendo um cuidado mais eficaz e seguro para a pele do bebê e da criança.

Em neonatos pré-termo, alguns estudos demonstram que a aplicação de óleos na pele reduz a perda de água transepidérmica e, conseqüentemente, melhora a sobrevivência.

■ Miliária

É a obstrução parcial dos ductos sudoríparos em função de sua imaturidade. Ocorre no verão, em ambientes quentes. São micropápulas encimadas por microvesículas no tronco e nos membros.

São indicados amido de milho, caulim e óxido de zinco (inclusive em sua versão conhecida como pasta d'água: glicerina 25%, água de cal 25%, talco 25% e óxido de zinco 25%).

O caulim tem função secativa, mas deve ser usado com parcimônia, pois pode obstruir os ductos sudoríparos e agravar o quadro. A criança deve ser mantida em ambiente fresco e ventilado, usando pouca roupa.

■ Dermatite seborreica

São escamas gordurosas e aderentes sobre base eritematosa no couro cabeludo que não afetam os fios de cabelo e constituem a chamada “crosta láctea”. Pode ocorrer também na face, no tronco e em área de dobras. Pode surgir entre a segunda e a décima semanas de vida, com pico de incidência aos 3 meses.

Em casos leves, devem ser usados xampus ou sabonetes antisseborreicos contendo piritionato de zinco. No tronco e em áreas intertriginosas, o uso de cremes protetores à base de óxido de zinco ou antissépticos, como cetrimida, é benéfico.

■ Dermatite das fraldas

Reação inflamatória cutânea aguda nas áreas cobertas pela fralda, causada pelo contato da pele com fezes e urina, que pode sofrer, de modo secundário, infecção bacteriana ou fúngica (*Cândida albicans*). As dermatites de contato graves em área de fralda ocorrem, principalmente, nos pacientes que já apresentam uma função de barreira alterada como os atópicos.

Alguns cosmeceuticos protetores podem ser usados nas trocas de fraldas, como os que são à base de óxido de zinco e vaselina, os quais formam uma camada sobre a pele, impedindo contato com a urina. Outros produtos compostos à base de retinol (vitamina A) e colecalciferol (vitamina D), óleo de amêndoas, lanolina e vitamina B₅ ou petrolato, dentre outros, também podem ser utilizados como dermoprotetores. Não devem ser usados na fase aguda exsudativa, pois são oclusivos.

O uso de lenços higiênicos umedecidos é controverso, pois algumas marcas contêm substâncias ou essências que podem induzir dermatite de contato.

Embora dermatites de contato não sejam comuns em neonatos, relata-se que podem ocorrer naqueles de até 1 semana, principalmente nas áreas da fralda pela higienização frequente. Alguns alergênicos que parecem sensibilizar mais as crianças são: níquel, cobalto, *fragrance mix*, neomicina, colofônio, *Myroxylon pereirae*, *p-fenildiamina*, *mercaptobenzotiazol*, derivados de tiuram, formaldeído e seus conservantes derivados. Alergia a fragrâncias parece ser comum em crianças, e isso pode ser decorrente do uso de produtos perfumados para esta faixa etária ou da alergia aos seus conservantes, como, por exemplo, metilcloroisotiazolinona, que é sensibilizante. Logo, na escolha de produtos cosmeceuticos, é prudente evitar o uso dos que contêm uma dessas substâncias.

■ Fotoproteção

É muito importante proteger os bebês de zero a 6 meses de vida da exposição solar. A proteção, entretanto, deve ser apenas física: uso de roupas leves e chapéus, bem como abrigo à sombra. A FDA não recomenda uso de filtros solares em crianças com idade inferior a 6 meses de idade em razão das características absorptivas da pele dos bebês.

Sugere-se que a direta correlação entre risco de uso de filtros solares e idade precoce é decorrente do aumento de superfície em relação ao peso em bebês e também da imaturidade do sistema metabólico cutâneo e da barreira cutânea. Informações específicas sobre absorção percutânea de filtros solares em crianças não está disponível; por isso, os pais devem ser orientados a utilizar a proteção física.

► Uso de cosmeceuticos na infância

A pele da criança é diferente da do neonato, pois completa sua maturidade à medida que cresce, e a relação peso/superfície corpórea diminui gradualmente.

Estruturalmente, a pele passa a ser igual à do adulto, mas, fisiologicamente, apresenta algumas diferenças. A pele ainda produz pouca oleosidade, apresenta pelos finos e o estrato córneo é um pouco mais delgado. Isso torna a pele das crianças não tão sensível quanto a dos neonatos, mas ainda não tão resistente quanto a de um adulto; por esse motivo, ainda requer cuidados e produtos especiais.

■ Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, muitas vezes recorrente, que se manifesta como áreas de eczema e prurido mais comuns em dobras antecubitais e poplíteas. Outras manifestações são xerose cutânea, hiperqueratose pilar, dermatite em mãos e pés.

A base do tratamento tópico da DA é a reposição de água e óleos na pele, o que faz dos hidratantes e emolientes uma parte importante da terapêutica.

Recomenda-se utilizar hidratantes diariamente, várias vezes ao dia, de preferência sobre a pele úmida após o banho. Hidratantes à base de ureia acima de 5% devem ser evitados, pois podem causar irritação e ardência na pele sensibilizada.

Na fase aguda eczematososa e exsudativa da doença, recomenda-se o uso de hidratantes com base aquosa, não oclusivos, que possibilitem a exsudação. Na fase crônica e liquenificada, recomenda-se o uso de hidratantes mais oleosos que

proporcionem um filme impermeabilizante retentor da umidade sobre a pele.

As seguintes opções são recomendadas na formulação de emolientes: hidroviton de 3 a 5% (composto de substâncias higroscópicas), óleo de amêndoas a 5%, óleo de uvas a 5%, óleo de borragem a 1 a 3%, óleo de primula a 1 a 3%, pentaglicanos a 1% (produto hidrofílico composto de glicosaminoglicanas) e lactato de amônio a 10%.

Formulações disponíveis no mercado oferecem combinações de substâncias que são efetivas na DA, como petrolato, glicerina, aveia e tocoferol, óleo de semente de macadâmia, glicerina, manteiga de karité, glicerina, óleo de cártamo, óleo de parafina, ceramidas, ácidos graxos linoleicos e gamalinoleicos e fitoesteróis, dentre outros.

Na Tabela 61.2, observam-se algumas das substâncias utilizadas na fabricação de cremes com propriedades higroscópicas e emolientes.

■ Pitiríase alba

São máculas hipocrômicas e assintomáticas encontradas principalmente em face, pescoço, tórax superior e membros superiores; está comumente associada a quadros de DA, e as manchas são mais visíveis em indivíduos com fototipo maior que III.

Pode ser adotado o mesmo procedimento da dermatite atópica. Deve-se hidratar constante e frequentemente a pele, e a exposição solar deve ter curta duração, com uso de protetores indicados para a faixa etária da criança.

■ Dermatite seborreica

A dermatite seborreica (DS) acomete mais frequentemente os dois extremos da faixa pediátrica, os lactentes até o primeiro ano de idade e os adolescentes. Embora na criança seja

Tabela 61.3 Substâncias antisseborreicas.	
Substância	Função
Acido salicílico	Queratolítico
Ciclopirox olamina	Antifúngico
Enxofre	Antisséptico, antisseborreico, queratolítico
Óleo de melaleuca a 5%	Antifúngico, antibacteriano
Óleo mineral	Hidratante
Piritionato de zinco	Antifúngico
Resorcina	Queratolítica, redutora, antibacteriana e antifúngica
Sulfeto de selênio	Antifúngico, antibacteriano e redutor

uma manifestação menos comum, ela deve ser pensada como diagnóstico; seus diferenciais são dermatite atópica, psoríase e histiocitose de células de Langerhans.

Na faixa pré-escolar, a manifestação clínica da DS mais comum é leve descamação no couro cabeludo, mas pode apresentar-se com manifestação clínica mais exuberante com placas restritas com escamas espessas e fortemente aderidas, a chamada pseudotinha amiantácea ou pitiríase amiantácea. Alguns autores a consideram como variante da DS; outros, como variante da psoríase.

A abordagem cosmeceutica é semelhante à do adulto, e os princípios ativos são resumidos na Tabela 61.3.

■ Queimadura solar

Em caso de queimaduras leves ou restritas a segmentos pequenos, pode-se lançar mão de alguns cosmeceuticos disponíveis no mercado à base de bicarbonato de sódio, amido, aveia coloidal, *Aloe vera* e formulações tópicas de mentol e cânfora, bem como cremes emolientes e também corticoides tópicos de baixa potência.

■ Fotoproteção em crianças

A exposição à luz solar na infância parece ser o maior fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pele. Cerca de 80% da exposição solar de toda uma vida ocorre nos primeiros 18 anos de vida. Como os efeitos nocivos das radiações solares são cumulativos, recomenda-se a utilização de filtros solares diariamente, desde a infância. Há trabalhos que demonstram que as crianças que fizeram uso de protetores solares na infância apresentam maior adesão ao uso desses produtos na adolescência, época em que são mais rebeldes e mais influenciados pelo grupo.

O uso de fotoprotetores químicos está recomendado a partir dos 6 meses de idade, sempre com FPS maior do que 15.

Os fotoprotetores para crianças devem atender a alguns critérios: oferecer proteção efetiva contra os raios UV, tanto UVA quanto UVB; ter a relação fator de proteção solar (FPS) com fator de proteção UVA (PPD) de 3:1; permanecer fisicamente estável; ter um conservante seguro e efetivo para manter o produto livre de fungos e bactérias; ter boa distribuição e uniformidade ao ser aplicado e não provocar ardência nos olhos.

Produtos inorgânicos contra radiação UV, como óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂), em fotoprotetores infantis têm sido amplamente utilizados, pois, além de funcionarem como barreira, são inertes e não causam irritação cutâ-

Tabela 61.2 Compostos hidratantes em cosmeceuticos para dermatite atópica.	
Substâncias	Composição
Aveia	Tocoferol, vitaminas e ácido pantotênico
Blend de ácidos graxos essenciais	Ácidos linoleico, oleico, palmítico e triglicerídios
Glicerina (Glicerol)	Hidrocarbonetos
Hidroviton	Composto de substâncias higroscópicas
Lactato de amônio	Ácido láctico higroscópico
Lipex canola	Tocoferóis, fitoesteróis, ácidos linoleico e oleico
Manteiga de cupuaçu	Betassitosteróis, ácidos oleico e araquidônico
Manteiga de karité	Betassitoesteróis, ácidos esteárico, oleico e linoleico
Manteiga de manga	Ácidos oleico, esteárico e triglicerídios
Óleo de amêndoa	Ácido oleico
Óleo de borragem	Ácido gamalinoleico
Óleo de girassol	Ácidos linoleico e oleico e fitoesteróis
Óleo de macadâmia	Ácidos oleico, palmitoleico e palmítico
Óleo de primula	Ácido linoleico
Óleo de uva	Ácido linoleico, vitamina E
Pantenol	Pró-vitamina B ₅
Pentaglicanos	Glicosaminoglicanos
Petrolato	Hidrocarbonetos
Stimutex® (grão de cevada)	Fitoesteróis e vitaminas

nea. A eficácia desses filtros fundamenta-se na reflexão, dispersão e absorção da luz pelas partículas desses metais quando aplicados sobre a pele. Além disso, apresentam efeito imediato quando aplicados.

Por meio de microscopia confocal, observou-se que as partículas micronizadas desses fotoprotetores à base de ZnO e TiO₂ não penetravam profundamente na pele. O estudo avaliou crianças de 6 a 11 meses, e concluiu que não houve penetração de partículas além do estrato córneo, o que significa que eles não são absorvidos pela pele, e, portanto, é improvável que causem efeitos sistêmicos, toxicidade ou alergia. Por esse motivo, são considerados produtos seguros para uso infantil. Estudos sobre o uso desses produtos em neonatos ainda estão em andamento.

Os filtros químicos são substâncias que absorvem a radiação UV e a convertem em calor e luz fluorescente imperceptível. Diferentes substâncias absorvem diversos comprimentos de onda de radiação UV, e, por isso, é comum a combinação de vários tipos de filtros químicos em um único fotoprotetor.

É permitido o uso de filtros químicos em crianças com idade superior a 6 meses. Embora os agentes de filtro UV não sejam diferentes para as crianças e os adultos, é recomendado o uso de protetores solares próprios para a faixa etária, cujos rótulos especifiquem: “uso infantil”. Esses protetores apresentam menor concentração de filtros químicos e maior concentração de filtros físicos. Deve-se enfatizar que protetores que contenham PABA (ácido p-aminobenzoico) sejam evitados, em razão do potencial alergênico, e que são preferidas as formulações cremosas, que apresentam melhor aderência na pele e são, desse modo, mais resistentes; o uso de gel deve ser evitado.

► Conclusão

Tanto o neonato quanto a criança contam com uma série de cosmecêuticos à sua disposição, que devem ser usados e podem ser escolhidos dependendo da condição diária, da dermatose a ser tratada e do tipo de pele. Os produtos disponíveis vão desde aqueles para higiene em condições normais no dia a dia até os para uso em diferentes dermatoses. Os cosmecêuticos mostram-se, assim, importantes na melhora da qualidade de vida desta população, como adjuvantes e mantenedores de terapias medicamentosas.

► Bibliografia

- Abe T. Studies on skin surface barrier functions. Transepidermal water loss and skin surface lipids during childhood. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1978 Jun; 26 (6):1659-65.
- Ågren MS. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica*. 1990; 180:36-39 (DOI: 10.1159/000247982).
- Akutsu N, Ooguri M, Onodera T *et al*. Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89(1):21-7.
- Alexander H, Cook T. Variations with age in the mechanical properties of human skin *in vivo*. *J Tissue Viability*. 2006; 16(3):6-11.
- Amer M, Maged M. Cosmeceuticals *versus* pharmaceuticals. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):428-30.
- Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K *et al*. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*. 2004; (17 Suppl 1):16-25.
- Andreassi M, Stanghellini E, Ettore A *et al*. Antioxidant activity of topically applied lycopene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jan; 18(1):52-5.
- Bayerl C, Degitz K, Meigel E *et al*. Adjuvant dermato-cosmetic acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8(Suppl 1):S89-94.
- Bikowski J. The use of cleansers as therapeutic concomitants in various dermatologic disorders. *Cutis*. 2001; 68(5 Suppl):12-9.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):435-45.
- Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS, Miyamoto K, Hakozaki T, Li J, Kelm GR. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *J Cosmet Dermatol*. 2007 Mar; 6(1):20-6.
- Bouillon C. Shampoos and hair conditioners. *Clin Dermatol* 1988; 6:83
- Burke KE, Goodman G. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2004 Jul; 3(3):149-55.
- Cochran RJ, Tucker SB, Flannigan SA. Topical zinc therapy for acne vulgaris. *International Journal of Dermatology*. 1985 Apr; 24(3):188-190.
- Cokkinides VE, Bandi P, Weinstock MA *et al*. Use of sunless tanning products among US adolescents aged 11 to 18 years. *Arch Dermatol*. 2010 Sep; 146(9):987-92.
- Corazza M, Lauriola MM, Zappaterra M *et al*. Surfactants, skin cleansing protagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(1):1-6.
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety assessment of Salicylic Acid, Butyloctyl Salicylate, Calcium Salicylate, C12-15 Alkyl Salicylate, Capryloyl Salicylic Acid, Hexyldodecyl Salicylate, Isocetyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Magnesium Salicylate, MEA-Salicylate, Ethylhexyl Salicylate, Potassium Salicylate, Methyl Salicylate, Myristyl Salicylate, Sodium Salicylate, TEA-Salicylate, and Tridecyl Salicylate. *Int J Toxicol*. 2003; 22(Suppl 3):1-108.
- Dinulos JGH. Myths and controversies in adolescent dermatology. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Aug; 20(4):410-12.
- Draeos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):431-4.
- Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol*. 2001; 29:157-64.
- Elmore AR. Final report of the safety assessment of L-Ascorbic Acid, Calcium Ascorbate, Magnesium Ascorbate, Magnesium Ascorbyl Phosphate, Sodium Ascorbate, and Sodium Ascorbyl Phosphate as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2005;24 Suppl 2:51-111.
- Elsaie ML, Abdelhamid MF, Elsaie LT *et al*. The efficacy of topical 2% green tea lotion in mild-to-moderate acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009 Apr; 8(4):358-64.
- Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Jan-Feb; 73(1):22-5.
- Ernst E, Huntley A. Tea tree oil: a systematic review of randomized clinical trials. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2000 Feb; 7(1):17-20.
- Fowler JF Jr, Woolery-Lloyd H, Waldorf H, Saini R. Innovations in natural ingredients and their use in skin care. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jun; 9(6 Suppl):S72-81; quiz s82-3.
- Fox C. An introduction to the formulation of shampoos. *Cosmet Toilet*. 1988; 103:25.
- Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology*. 1998; 196:119-25.
- Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10 (Suppl 1):1-6.
- Guerrero D. Dermocosmetic approach to acne by the dermatologist. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137 (Suppl 2):S76-80.
- Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J *et al*. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002 Jul; 147(1):20-31.
- Halder RM, Richards GM. Topical agents used in the management of hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*. 2004 Jun-Jul; 9(6):1-3.
- Hayashi N, Imori M, Yanagisawa M *et al*. Make-up improves the quality of life of acne patients without aggravating acne eruptions during treatments. *Eur J Dermatol*. 2005 Jul-Aug; 15(4):284-7.
- Hunt KJ, Hung SK, Ernst E. Botanical extracts as antiaging preparations for the skin: a systematic review. *Drugs Aging*. 2010 Dec 1; 27(12):973-85.
- Kakita LS, Lowe NJ. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*. 1998 Sep-Oct; 20(5):960-70.
- Korting HC, Borelli C, Schöllmann C. Acne vulgaris. Role of cosmetics. *Hautarzt*. 2010 Feb; 61(2):126-31.
- Lin JY, Tournas JA, Burch JA *et al*. Topical isoflavones provide effective photoprotection to skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Apr; 24(2):61-6.

- Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther*. 1998 Sep-Oct; 20(5):945-59.
- Lukacs VA, Korting HC. Antiperspirants and deodorants-ingredients and evaluation. *Derm Beruf Umwelt*. 1989; 37(2):53-7.
- Mahmood T, Akhtar N, Khan BA *et al*. Outcomes of 3% green tea emulsion on skin sebum production in male volunteers. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Aug; 10(3):260-4.
- Man MQ, Xin SJ, Song SP *et al*. Variation of skin surface pH, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large chinese population. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009; 22(4):190-199.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):469-74.
- Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C *et al*. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2006 Nov; 33(11):745-52.
- Monteiro EO, Baumann LS. A ciência do cosmecêutico: cosmético ou droga?/ The cosmeceutical science: cosmetic or drug? *RBM Rev. Bras. Med*. 2008; 65(n.esp):22-5.
- Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct; 27(5):446-52.
- Niren NM, Torok HM. The Nicamide Improvement in Clinical Outcomes Study (NICOS): results of an 8-week trial. *Cutis*. 2006 Jan; 77(1 Suppl):17-28.
- Oresajo C, Stephens T, Hino PD *et al*. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2008 Dec; 7(4):290-7.
- O'Sullivan GC, Kelly P, O'Halloran S *et al*. Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(1):3-10.
- Pagoto SL, Schneider KL, Oleski J *et al*. The sunless study: a beach randomized trial of a skin cancer prevention intervention promoting sunless tanning. *Arch Dermatol*. 2010 Sep; 146(9):979-84.
- Pagoto SL, Schneider KL, Oleski J *et al*. Design and methods for a cluster randomized trial of the Sunless Study: a skin cancer prevention intervention promoting sunless tanning among beach visitors. *BMC Public Health*. 2009 Feb 5; 9:50.
- Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz – *Dermatologia Pediátrica – Tratado de doenças da pele na infância e na adolescência*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinder Ltda; 2009.
- Piérard GE, Elsner P, Marks R, Masson P, Paye M; EEMCO Group. EEMCO guidance for the efficacy assessment of antiperspirants and deodorants. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003; 16(5):324-342.
- Poli F. Cosmetic treatments and acne. *Rev Prat*. 2002; 52(8):859-62.
- Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(4):247-67.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ª edição. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2008.
- Schachner L, Eaglstein W, Kittles C, Mertz P. Topical erythromycin and zinc therapy for acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990 Feb; 22(2):253-60.
- Siegfried, EC. Neonatal skin care and toxicology. In: LF Enchenfield, IJ Frieden and NB Esterly, editors. *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia: WD Saunders, 2001, pp. 62-72.
- Simmering R, Breves R. Pre- and probiotic cosmetics. *Hautarzt*. 2009; 60(10):809-14.
- Sivamani RK, Crane LA, Dellavalle RP. The benefits and risks of ultraviolet tanning and its alternatives: the role of prudent sun exposure. *Dermatol Clin*. 2009 Apr; 27(2):149-54, vi.
- Stephen ID, McKeegan AM. Lip colour affects perceived sex typicality and attractiveness of human faces. *Perception*. 2010; 39(8):1104-10
- Tagami H. Location-related differences in structure and function of the stratum corneum with special emphasis on those of the facial skin. *Int J Cosmet Sci*. 2008 Dec; 30(6):413-34.
- Volz T, Biedermann T. Outside-in. *Probiotic topical agents Hautarzt*. 2009; 60(10):795-801.
- Werfel S, Boeck K, Abeck D, Ring J. Special characteristics of topical treatment in childhood. *Hautarzt*. 1998 Mar; 49(3):170-5.
- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004; 22(5):360-6.

62

Gravidez

Ciro Martins Gomes

Adilson Costa

Gilvan Ferreira Alves

- Introdução, 592
- Categorias cosmecêuticas, 592
- Assuntos negligenciados no segmento de cosmecêuticos durante a gravidez, 596
- Conclusão, 597
- Bibliografia, 597

► **Introdução**

A preocupação com a beleza e a atenuação do envelhecimento cutâneo movimentam um mercado lucrativo em constante expansão. O desenvolvimento de substâncias que retardem ou previnam os efeitos da degradação celular tem levado a uma crescente demanda por pesquisas sobre a eficácia e a segurança desses produtos. Assim, a gravidez é um período peculiar, pois requer justamente tal garantia. Ao mesmo tempo, faz-se necessária vigilância redobrada para a prevenção de efeitos teratogênicos nessa fase.

Conforme as principais agências reguladoras mundiais, podemos dividir as substâncias em três categorias bem definidas: alimentos, cosméticos e medicamentos. Desse modo, a regulamentação imprecisa sobre a terminologia dos cosmecêuticos aumenta a responsabilidade do dermatologista ao prescrever um produto dessa classe. O problema se agrava quando avaliamos a segurança da prescrição em gestantes já que, em muitos países, não há obrigação de testes em grávidas antes da comercialização. Devido a informações limitadas quanto à comprovação da segurança durante a gravidez, pesquisas com novos compostos em gestantes são bastante difíceis.

A avaliação do risco em gestantes e puérperas envolve inúmeros fatores, muitos deles inerentes ao período do ciclo gravídico-puerperal (semanas de gestação, amamentação), além de outros como dose, veículos e forma farmacêutica. Para a classificação de teratogenicidade dos medicamentos, utiliza-se, por exemplo, a adotada pela agência reguladora americana U.S. Food and Drug Administration (FDA), que menciona o risco potencial sobre o embrião ou feto (Tabela 62.1). Outros países, como a Alemanha e a Austrália, usam classificações próprias. Quanto aos cosméticos, na maioria dos países, não há necessidade de aprovação pelos órgãos reguladores para comercialização, ficando a responsabilidade a cargo dos fabricantes e distribuidoras. Adotaremos a da Natural Medicines Comprehensive Database, para avaliar os princípios ativos de origem vegetal (Tabela 62.2).

Tabela 62.1

Categorias de risco (FDA).

<i>Categoria A:</i> Estudos controlados não apresentam riscos	Estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não evidenciaram risco para o feto em qualquer trimestre da gestação
<i>Categoria B:</i> Sem evidência de riscos em humanos	Estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não evidenciaram riscos para o feto, apesar de efeitos adversos terem sido descritos em animais. Não há estudos adequados em humanos, porém, em animais, não demonstraram riscos fetais. O risco de lesão ao feto é pequeno, no entanto, a possibilidade existe
<i>Categoria C:</i> O risco não pode ser afastado	Faltam estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, e estudos em animais ou são insuficientes ou mostraram risco fetal. Existe risco de comprometimento fetal se o medicamento for administrado durante a gestação, e os supostos benefícios de sua utilização devem ser comparados aos possíveis riscos para o feto
<i>Categoria D:</i> Existe evidência de risco	Existe evidência de risco para o feto, mas os benefícios para a mãe podem justificar seu uso, como em situações que comprometam a vida da mãe ou em situações de doenças graves em que fármacos seguros não estão disponíveis ou não são efetivos
<i>Categoria X:</i> Uso contraindicado na gravidez	Estudos em animais ou humanos, ou relatos, mostraram evidências de anormalidades ou riscos que claramente excedem qualquer possível benefício para a paciente. Tais fármacos não devem ser prescritos para mulheres grávidas ou que pretendam engravidar

Tabela 62.2

Categorias de risco (Natural Medicines Comprehensive Database).

<i>Provavelmente seguro</i>	Este produto tem um nível muito alto de evidências clínicas confiáveis, apresentando segurança quando usado adequadamente
<i>Possivelmente seguro</i>	Este produto tem algumas evidências clínicas apresentando segurança quando usado adequadamente; no entanto, as evidências são limitadas pela quantidade, pela qualidade ou pelos resultados contraditórios
<i>Possivelmente inseguro</i>	Este produto tem algumas evidências clínicas, apresentando cuidados com segurança ou resultados adversos significativos; no entanto, as evidências são limitadas pela quantidade, pela qualidade ou pelos resultados contraditórios
<i>Provavelmente inseguro</i>	Este produto tem um nível muito alto de evidências clínicas confiáveis, apresentando cuidados com segurança ou efeitos adversos significativos
<i>Inseguro</i>	Este produto tem um nível muito alto de evidências clínicas confiáveis, apresentando cuidados com segurança ou resultados adversos significativos
<i>Evidências insuficientes</i>	Não há evidência científica suficientemente confiável para fornecer uma classificação de segurança

► **Categorias cosmecêuticas**

Em concordância com a difícil definição, a classificação de cosmecêuticos não segue um padrão universalmente reconhecido. Outro fator agravante é a possibilidade de o produto ter, ao mesmo tempo, várias propriedades distintas. Bons exemplos são o ácido L-ascórbico e o tocoferol, que podem ser considerados vitaminas ou antioxidantes, de acordo com o papel dietético ou sua ação celular, respectivamente. Neste capítulo, respeitaremos a categoria principal de cada produto e classificaremos cada substância conforme ação esperada nas células cutâneas, que têm a fisiologia alterada durante a gravidez (Tabela 62.3).

■ **Antioxidantes**

Em uma pele ideal, todos os radicais livres deveriam ser removidos por via enzimática ou não enzimática. Durante a gravidez, a alta demanda energética pode provocar excesso destes produtos. O processo anabólico de desenvolvimento fetal e as complicações hipertensivas da gravidez, por exemplo, levam à liberação exacerbada desses produtos do metabolismo aeróbio (Figura 62.1). Deste modo, antioxidantes tópicos constituem uma categoria importante durante o ciclo gravídico-puerperal, atuando como terapia adjuvante à maior demanda cutânea de antioxidantes naturais. Os mais conhecidos antioxidantes cosmecêuticos são as vitaminas C, E e niacinamida, a coenzima Q10, o ácido alfalipólico (ALA) e os polifenóis do chá verde.

Vitaminas

As vitaminas são elementos produzidos endogenamente ou pelo organismo e que, dentro de uma dieta balanceada, apresentam-se em quantidades adequadas. O uso de vitaminas como suplemento oral durante a gravidez já é bem estudado, inclusive por sua ação antioxidante, na tentativa de minimizar partos prematuros, controlando principalmente complicações hipertensivas na gravidez. Em casos de deficiência nutricional, pode ser indicado durante este período. O grande problema

Tabela 62.3 Classes de cosmeceúticos, conforme ação esperada e potencial utilidade durante a gravidez.		
Classe	Indicação na gravidez	Ação
Antioxidantes	Produção aumentada de radicais livres	Neutralização dos radicais livres
Reguladores celulares	Metabolismo cutâneo alterado por resposta hormonal	Estímulo da síntese de colágeno
Inibidores da neurotransmissão	Aumento do tônus muscular por estímulos hormonais e de neurotransmissores	Redução de neurotransmissores e bloqueio parcial da fenda sináptica
Preenchedores dérmicos	Relativa atrofia cutânea por estímulos hormonais (cortisol)	Ação higroscópica preenchedora
Fotoprotetores	Propriedades fotoestimulantes do estrogênio e da progesterona	Atenuação da ação ultravioleta
Despigmentantes	Melasma, <i>linea nigra</i>	Inibição da tirosinase (principal)
Hidratantes	Xerose cutânea, prevenção de estrias	Manutenção da barreira cutânea e da umidade

dessa suplementação seria a hipervitaminose, a qual ocorre com mais frequência em pacientes com ingesta excessiva, em especial das formas lipossolúveis, que fazem isso sem orientação médica.

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel que, em sua forma ativa (ácido L-ascórbico), age como antioxidante pela neutralização de moléculas reativas de oxigênio surgidas após a exposição à radiação ultravioleta, além de ter ação clareadora. Está presente na dieta e sua suplementação oral vem sendo estudada na gravidez, principalmente em populações com carência alimentar. Devido à instabilidade do ácido L-ascórbico, as apresentações tópicas costumam ter substâncias químicas diversas que visam resolver este problema, resultando na existência de preparações heterogêneas de vitamina C.

A nicotinamida, também conhecida como niacinamida, pertence ao complexo de vitaminas B, sendo encontrada em todas as células vivas, bem como na dieta. Como tal, é considerada um produto seguro durante a gravidez e a lactação. Fabricantes da medicação tópica recomendam cuidado durante a aplicação no primeiro trimestre de gestação (período de organogênese).

Já a vitamina E, ou tocoferol, é uma substância lipossolúvel antioxidante que protege as membranas celulares da peroxidação. Tem, ainda, ação clareadora, devido à redução da atividade da tirosinase, semelhante à vitamina C. Vem sendo usada na gravidez, em associação aos emolientes, com o objetivo principal de evitar estrias gravídicas, porém sua eficácia necessita de comprovação (Figura 62.2).

Não existem relatos relevantes de efeitos teratogênicos após a aplicação tópica das vitaminas C, E e nicotinamida durante a gravidez. O real nível de absorção das preparações tópicas é desconhecido. Provavelmente, seu uso tópico é seguro durante a gestação. Deve-se ter cuidado especial quando usadas no primeiro trimestre da gestação em associação à suplementação oral, pelo risco de hipervitaminose e surgimento de metabólitos atípicos dependentes da formulação.

Ácido alfalipólico

O ácido alfalipólico (ALA) é um oxidante natural com propriedades hidro e lipossolúveis. Como tal, costuma ser chamado de antioxidante universal, por sua teórica ação na membrana celular e no compartimento hídrico. Além da ação antioxidante, a forma tópica atua como anti-inflamatório, com potencial efeito em dermatoses como a acne. No que diz respeito ao uso durante a gravidez, não existem evidências suficientes para estimar o risco, sendo contraindicado neste caso.

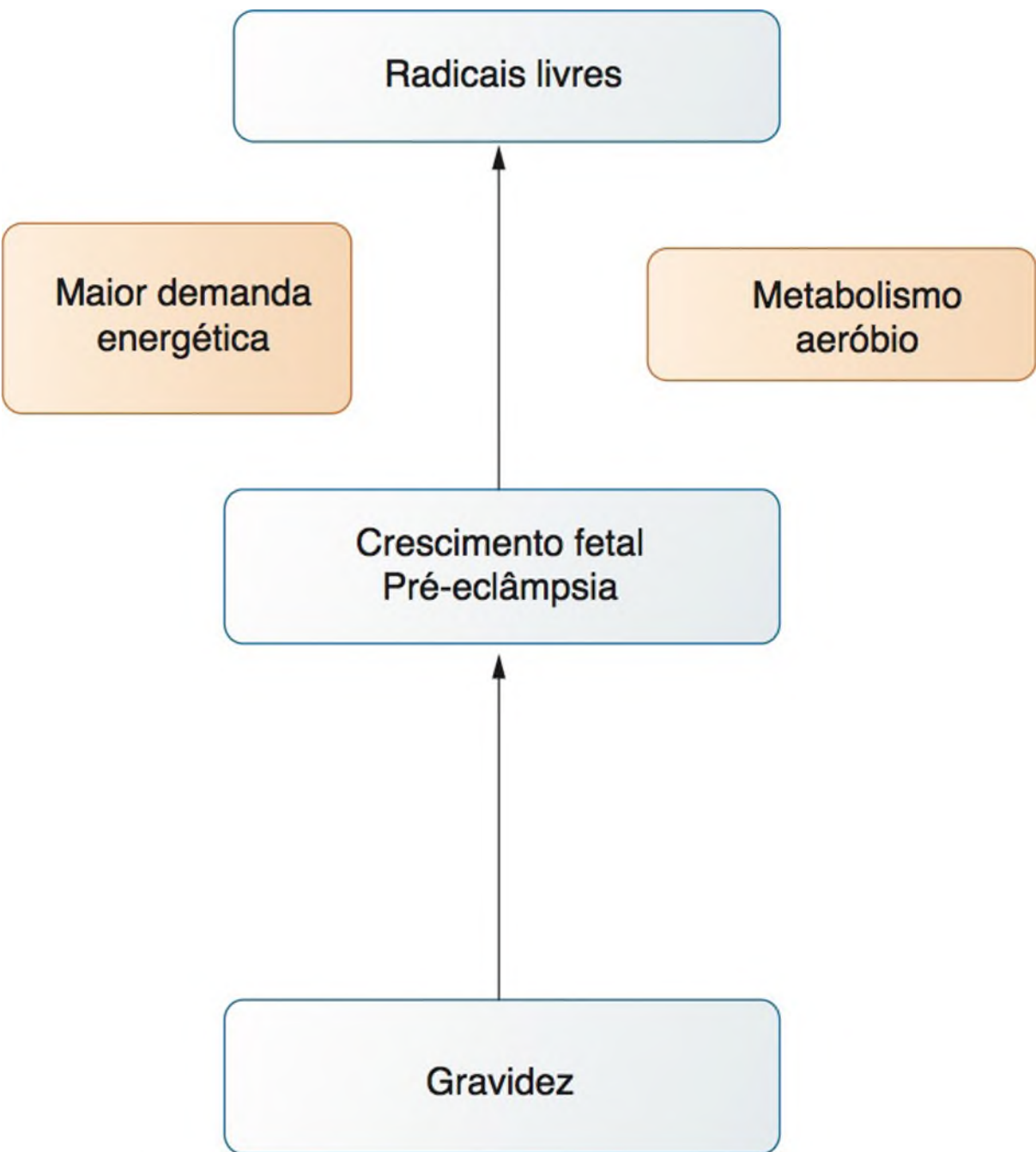


Figura 62.1 Maior produção de radicais livres durante a gravidez.



Figura 62.2 Estrias gravídicas albas. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

Coenzima Q10 (ubiquinona)

A coenzima Q10, também conhecida como ubiquinona, é um produto lipossolúvel similar às vitaminas, existente em quase todas as células, com concentrações maiores no coração, no fígado, no rim e no pâncreas, exercendo ação sinérgica semelhante à da vitamina E. Na gravidez, tem níveis sanguíneos relacionados com o crescimento fetal. Sua suplementação oral é classificada como possivelmente segura na gestação. Doses orais de 200 mg/dia a partir da vigésima semana de gestação têm sido usadas com segurança. Não existem estudos que comprovem a segurança por via tópica, mas é possivelmente segura já que seus níveis sanguíneos dificilmente ultrapassarão os da administração oral.

Polifenóis do chá verde

O extrato do chá verde é um dos antioxidantes mais bem estudados. Seu processo habitual de fermentação, além de produzir doses elevadas de cafeína, torna possível a preservação de grande quantidade de polifenóis antioxidantes. As quatro principais catequinas polifenólicas do chá verde são:

- Epicatequina
- 3-galato de epicatequina
- Epigallocatequina
- 3-galato de epigallocatequina.

Estes produtos têm propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anticarcinogênicas, e, aparentemente, são benéficos quando administrados por vias oral e tópica. Na gravidez e na lactação, o chá verde é considerado possivelmente seguro quando usado por via oral em quantidades moderadas. A dose de cafeína segura durante a gestação é de 200 mg/dia (equivalente a 2 xícaras do chá). Doses maiores, possivelmente inseguras, estão associadas a sintomas de abstinência no recém-nascido, baixo peso ao nascer e até abortamentos.

O potencial efeito das catequinas no feto não é conhecido. Em 2010, Tu *et al.* incubaram blastocistos de ratos em um meio rico em galato de epicatequina, que resultou em indução de apoptose e dificuldade de implantação. Outros estudos animais apresentaram transferência para o feto em concentrações de 50 a 100 vezes menores que na corrente sanguínea materna sem evidências de efeitos teratogênicos. A via tópica, provavelmente, não resulta em concentrações maiores após a ingestão, porém são necessárias mais evidências para seu uso seguro, já que existem formulações concentradas de catequinas. Elas devem ser evitadas, principalmente no primeiro trimestre de gestação.

■ Reguladores celulares

Na gravidez, estímulos hormonais, como, por exemplo, a maior ação do cortisol, podem desregular a homeostase cutânea. Medicamentos que regulem a estrutura dérmica durante a gravidez têm bons resultados, porém algumas precauções devem ser observadas. Reguladores celulares, como vitamina A, fatores de crescimento e peptídeos do cobre, influenciam o metabolismo dérmico, estimulando a síntese de colágeno, fibras elásticas e matriz extracelular.

Retinoides tópicos

Os retinoides são substâncias originárias do betacaroteno e representam a classe de cosmecêuticos mais bem estudada. Os efeitos teratogênicos dos retinoides de uso sistêmico são

bastante conhecidos, principalmente sobre o sistema nervoso fetal. No entanto, o risco do uso tópico durante a gravidez persiste como uma questão a ser resolvida. Muitos questionamentos sobre o tema merecem atenção.

A primeira dúvida refere-se à segurança da tretinoína tópica. Estudos em humanos estimam que a permeação percutânea da tretinoína em dose única, ou aplicada 1 vez/dia durante 28 dias seguidos, é de 2%, não havendo alteração das concentrações plasmáticas durante este período. Ao aplicar diariamente o produto, por 1 ano inteiro, uma única vez ao dia, percebeu-se que a média absorvida do produto, em todos esses dias, foi de 1,1%. Em modelos não humanos, percebeu-se que os níveis plasmáticos atingidos com o uso de tretinoína tópica a 0,05% foram 4 a 6 vezes menores que os níveis plasmáticos teratogênicos de seu uso oral. Apesar da provável baixa absorção da tretinoína por via tópica, não é possível descartar o risco de teratogenicidade, devendo-se evitar o uso desta medicação durante a gestação, em especial durante o primeiro trimestre.

O adapaleno, utilizado principalmente para o tratamento da acne, parece ter ação análoga à tretinoína na prevenção do envelhecimento cutâneo. Tem biodisponibilidade sistêmica muito baixa, porém, até que se obtenham mais relatos do seu uso na gestação, sugere-se evitar sua aplicação, ao menos durante o primeiro trimestre.

Outra questão persistente é a segurança do retinol tópico, considerado de categoria FDA C e agente difundido nos últimos anos, graças às evidências de alterações clínicas e microscópicas semelhantes à tretinoína. Pesquisas clínicas verificaram que seu uso tópico não eleva os níveis séricos de ácido retinoico. No mais, os outros retinoides de ação cosmecêutica não têm categoria FDA definida e devem ser evitados durante a gravidez, até que novas evidências sejam publicadas.

Fatores de crescimento

O madecassosídeo é um fator de crescimento proveniente da *Centella asiatica*, uma pequena planta herbácea comum na Indonésia e na Malásia. Seu uso dermatológico baseia-se em seu potencial efeito benéfico sobre as fibras de colágeno, com possível retardo no processo de envelhecimento e cicatrização mais acelerada de feridas. Na gestação, pode ser considerada uma droga possivelmente segura, se aplicada por via tópica. Estudos que utilizam a *Centella asiatica* tópica para prevenção e tratamento de estrias durante a gravidez não evidenciaram teratogênese. No entanto, provas mais consistentes são necessárias para assegurar os efeitos sobre o feto. Não existem estudos que avaliem seu uso na lactação. Contraindica-se a administração oral.

Peptídeos do cobre

O cobre tem importante função na saúde cutânea. Considera-se o tripeptídeo de cobre um peptídeo de transporte com boa penetração epidérmica e potencial efeito benéfico em peles com envelhecimento precoce. A lisil oxidase dependente deste metal é fundamental na biogênese das matrizes de tecido conectivo por meio de ligações cruzadas com as proteínas da matriz extracelular, do colágeno e da elastina. Como suplemento oral, não parece ser nocivo para a gestante, se não excedida a quantidade diária de 8 mg/dia para mulheres de 14 a 18 anos. Não existem estudos que comprovem a segurança da absorção tópica e da biodisponibilidade, devendo ser evitada durante o período gestacional e lactação.

■ Inibidores da neurotransmissão

Também denominados miorrelaxantes tópicos, têm o objetivo de prevenir a contração facial excessiva e a formação de rugas de expressão. A gravidez é um período de mudanças fisiológicas características, apresentando concentrações alteradas de hormônios e neurotransmissores. Tais fatores são responsáveis por alterar o tônus muscular uterino e a musculatura lisa, principalmente do trato gastrointestinal. Não se conhecem ainda os efeitos destes estímulos na contração facial durante a gestação, porém os miorrelaxantes têm potencial efeito em atenuar o tônus muscular facial excessivo, suavizando linhas de expressão.

Acetil hexapeptídio-3 (Argireline®)

O acetil-hexapeptídio-3 é um peptídeo sintético que age nas terminações nervosas, evitando a liberação de neurotransmissores. Teoricamente, em concentrações de 3 a 10% 2 vezes/dia pode simular a ação da toxina botulínica injetável. Não existem estudos consistentes referentes à sua segurança na gestação.

Extrato hidrolisado de *Hibiscus esculentus* (Myoxinol® LS 9736)

O extrato hidrolisado de *Hibiscus esculentus* é um complexo de peptídeos criados para reduzir, de modo reversível, a contração das células musculares, além de ter efeito antioxidante. As concentrações de uso são de 0,5 a 2,0%. Não existem estudos referentes à segurança do seu uso na gestação.

Pentapeptídio-3 (Vialox® Powder)

O pentapeptídio-3 é um antagonista dos receptores da acetilcolina na membrana pós-sináptica. Recomenda-se a concentração de 0,05 a 0,3%. Pode ser formulado em cremes, loções, *serum* e géis. Testes de segurança *in vitro* mostraram que o produto não é mutagênico. Não existem estudos em humanos que comprovem sua segurança na gestação.

Proteína hidrolisada do trigo (Deepaline® PVB)

Molécula patenteada de origem vegetal composta por aminoácidos do trigo associados ao ácido palmítico. Inibe a captação de acetilcolina pelo receptor, impedindo a contração muscular. As concentrações de uso vão de 0,5 a 5,0%, podendo ser a proteína hidrolisada do trigo acrescentada a cremes, loções, *serum* ou gel-cremes. O produto não é mutagênico, porém não existem estudos em humanos que mostrem sua segurança na gestação.

■ Preenchedores dérmicos cosmeceúticos

Durante a gravidez, estímulos hormonais, principalmente a elevação dos níveis de cortisol, podem ser responsáveis por alterações das fibras de colágeno, desidratação e relativa atrofia. Os preenchedores dérmicos são substâncias supostamente úteis nestes casos, visto que, teoricamente, minimizam as alterações da fisiologia da matriz extracelular.

Ácido hialurônico

O ácido hialurônico é um polissacarídeo linear formado por unidades dissacarídias que contêm N-acetilglicosamina e ácido glicurônico. Está distribuído em todo o organismo como composto da matriz extracelular. Com propriedades higroscópicas, é capaz de se ligar a grande quantidade de

água, o que aumenta a hidratação da pele, além de ter ação antioxidante.

Utiliza-se como veículo para a aplicação tópica de substâncias por sua boa disseminação até as camadas mais profundas da derme. A absorção através da pele foi confirmada em ratos, pela análise cromatográfica de sangue, urina e extratos cromatográficos da pele e fígado.

Pode ser utilizado como preenchedor injetável intradérmico, ou topicamente como preenchedor não invasivo. Apesar de não haver estudos em humanos, considera-se o ácido hialurônico seguro para uso na gestação, uma vez que existe em abundância nos tecidos do feto, sendo fundamental para o desenvolvimento embrionário.

■ Fotoprotetores

De modo geral, define-se fotoproteção como qualquer medida adotada capaz de reduzir a exposição ao sol e minimizar seus efeitos. A preocupação em relação aos riscos da exposição solar e seus efeitos deletérios aumentou tanto na população geral quanto nas gestantes.

Algumas modificações que ocorrem na pele da gestante têm relação direta com a ação dos raios ultravioleta e são agravadas pelas alterações hormonais presentes. A progesterona, o estrogênio e os hormônios derivados da pró-opiomelanocortina apresentam propriedades estimulantes dos melanócitos, ocasionando hiperpigmentação de diferentes sítios cutâneos (Figura 62.3). Dessas, destaca-se o melasma, condição adquirida de hiperpigmentação da pele, comum em áreas fotoexpostas, especialmente a face. Costuma ocorrer no segundo trimestre de gravidez e acomete em torno de 50 a 70% das gestantes, podendo ter o quadro iniciado ou agravado durante os nove meses. Nestes casos, a fotoproteção é a medida primordial para a prevenção e o tratamento.

Considerando-se a segurança, as opções para tratamento do melasma são ainda mais restritas e, muitas vezes, o filtro solar é uma das únicas possibilidades para tal fim. Apesar da carência de estudos específicos teratológicos na gravidez, a segurança dessa categoria pode ser inferida tanto a partir do uso comum na gravidez quanto pela baixa incidência de relatos adversos compreendendo esse período.

Estudos experimentais em animais comprovaram que, em ratas prenhas injetadas diretamente com PABA, não houve



Figura 62.3 Hiperpigmentação periareolar. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

aumento de malformações congênitas. Em 1994, Odio *et al.* observaram que coelhas grávidas que receberam administração oral de octocrileno também não apresentaram efeitos teratogênicos.

No caso dos filtros solares aplicados por via tópica, a absorção sistêmica e a consequente absorção fetal devem ser baixas. Já foi demonstrado que, com alguns ingredientes ativos, ocorre absorção sistêmica, variando em função do veículo, da quantidade de aplicação e das características do ativo. As informações obtidas nesses estudos variaram entre 1 e 10% a quantidade de agente absorvido para a corrente sanguínea.

O fato é que os filtros solares são utilizados há muitos anos e há pouquíssimas evidências de toxicidade. As preocupações que existem em torno das avaliações de segurança dos filtros solares devem continuar com o objetivo de esclarecer a real penetração cutânea e assegurar o acúmulo mínimo em tecidos.

Os benefícios do uso diário dos filtros solares com proteção UVA e UVB são bem documentados. Assim, recomenda-se que toda pessoa, inclusive as grávidas, adotem métodos eficazes de fotoproteção.

■ Hidratantes corporais

Os hidratantes corporais são produtos comerciais compostos por várias substâncias, sejam elas oclusivas (*petrolatum*, lanolina, propilenoglicol e cera de carnaúba), umectantes (ureia, lactato de amônia, pantenol e ácido hialurônico) ou emolientes (ceramidas, dimeticona e ciclometicona).

Destacam-se algumas precauções referentes ao uso da ureia em preparados tópicos durante a gravidez. Segundo a maioria das agências reguladoras mundiais, inclusive a FDA, a concentração de ureia em produtos cosméticos tópicos não deve exceder 10%, considerando que sua absorção percutânea em pele sã atinge 9,5% (+2,3%) e pele lesada, 67,9% (+5,6%). Além disso, a ureia é capaz de aumentar a absorção de outras substâncias ativas. Com base nisso, por se tratar de um risco potencial teratogênico, produtos à base de ureia, na concentração de uso tópico acima de 3%, estão totalmente proscritos durante a gravidez.

■ Agentes despigmentantes

Ácido azelaico

O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico, não fenólico, de ocorrência natural. Antigamente, era prescrito para o tratamento tópico da acne, mas, devido à ação sobre a tirosinase, passou a ser indicado também como agente despigmentante.

De acordo com a *Physician's Desk Reference*, menos de 4% do ácido azelaico aplicado topicamente é absorvido. A substância parece ser segura na gravidez, mas deve ser indicada com precaução, pela falta de estudos que comprovem o seu uso em gestantes, já que seus efeitos sobre o desenvolvimento fetal permanecem desconhecidos. Enquanto não houver mais informações disponíveis, o ácido azelaico deve ser usado durante a gravidez apenas se necessário. Em concentrações de 15 a 20%, é considerado categoria FDA B.

Ácido kójico

O ácido kójico é um produto metabólico de certas espécies de *Acetobacter*, *Aspergillus* e *Penicillium*. Tem ação clareadora, ao inibir a ligação do cobre à tirosinase, essencial para a bios-

síntese da melanina. Além de clarear, apresenta atividade antimicrobiana.

É provável que somente pequenas quantidades de ácido kójico sejam absorvidas pela pele, devido à área reduzida de aplicação cutânea e à concentração limitada para uso em formulações tópicas. Porém, como há carência de estudos específicos, tanto em controles quanto em gestantes, a FDA recomenda que cosmecêuticos contendo ácido kójico não devam ser usados durante a gravidez e a amamentação.

Hidroquinona e derivados

A hidroquinona é um agente químico hidroxifenólico, inibidor da tirosinase, utilizado no tratamento das hiperpigmentações. Seus derivados, também do grupo dos agentes fenólicos, mais usados são o arbutin e o mequinol.

A segurança do uso tópico da hidroquinona não foi bem definida em mulheres grávidas. Desconhece-se também se a hidroquinona afeta a capacidade reprodutiva. Não se sabe quanto da hidroquinona tópica é absorvido sistemicamente. Assim, enquanto não houver mais informações, a hidroquinona e seus derivados devem ser usados durante a gravidez apenas se realmente necessários. É considerada pertencente à categoria FDA C.

Arbutin e deoxyarbutin

Derivado das folhas da *Vaccinium vitis idaea*, o arbutin é um composto glicosilado inibidor da tirosinase e da maturação de melanossomos. Seu mecanismo de ação é semelhante, porém menos tóxico que a hidroquinona. Assim como a hidroquinona, é considerado pertencente à categoria FDA C. O *deoxyarbutin* é um derivado sintético com ação parecida e grande efeito clareador. No momento, não existem estudos que comprovem sua segurança na gestação.

Mequinol

Quimicamente conhecido como hidroquinona monometil éter ou 4-hidroxinanzol, o mequinol compartilha origem e ação semelhantes à hidroquinona. Do mesmo modo que a hidroquinona, integra a categoria FDA C.

► Assuntos negligenciados no segmento de cosmecêuticos durante a gravidez

■ Nanotecnologia

Considerada uma das mais promissoras evoluções científicas, a nanotecnologia vem revolucionando as indústrias farmacêutica e cosmecêutica. Por meio dessa técnica, são fabricadas partículas de tamanhos menores, com o objetivo de melhorar a cosmética e a absorção de produtos dermatológicos.

Estudos demonstram que as nanopartículas conseguem atravessar a barreira placentária com pouca ou nenhuma alteração de sua estrutura. No entanto, são necessários dados mais relevantes para se avaliar corretamente a transferência transplacentária. Recomenda-se cautela na indicação de produtos obtidos por nanotecnologia por via tópica durante a gravidez, já que, mesmo as substâncias previamente conhecidas, têm

absorção e biodisponibilidade alteradas, podendo causar efeitos indesejáveis.

■ Veículos e bases

Com frequência, trata-se de categoria negligenciada, mas de suma importância, principalmente com relação a gestantes. No texto, não abordaremos com detalhes a composição das formulações cosmecêuticas, porém alguns pontos devem ser enfatizados. O veículo em que o princípio ativo de um cosmeceutico é comercializado influencia várias de suas propriedades, entre elas a estabilidade e a absorção. Pode ser considerado um dificultador para a avaliação de estudos científicos, já que a não padronização dos veículos utilizados pode levar a resultados controversos em diferentes pesquisas. A absorção é característica fundamental de um medicamento tópico durante a gestação, já que seu conhecimento possibilita a comparação com estudos referentes à via de administração mais abordada na literatura. Recomenda-se atenção a todos os componentes das fórmulas antes da indicação no decorrer da gravidez e da lactação.

► Conclusão

A gravidez é um período de intensas transformações no organismo feminino, com maior liberação de radicais livres e completa mudança dos perfis hormonais. Tais mudanças fisiológicas justificam os benefícios de cosmecêuticos na prevenção de alterações cutâneas, possivelmente aceleradas durante o ciclo gravídico-puerperal.

A taxa estimada de malformação fetal em uma população é de 3 a 5%. Esta ocorre devido a condições intrínsecas e/ou extrínsecas ao binômio mãe-feto no período entre o 31º dia (quando há o desenvolvimento de coração e sistema nervoso central fetais) e o 71º dia (quando há o desenvolvimento do palato e da orelha fetais) após a data da última menstruação da grávida.

O uso de produtos tópicos, incluindo-se, aí, os cosmecêuticos, é de real importância, já que, nesse período da vida, há uma alteração importante da relação “conteúdo-continente”. Por apresentarem estado hipervolêmico, taquicardia, hiper-vascularização e aumento do fluxo sanguíneo dérmicos, a pele das gestantes é mais hidratada. Esta situação, aliada ao fato de ocorrer aumento da superfície corpórea e consequente possibilidade de maior quantidade de produtos aplicados à pele, eleva inevitavelmente, o risco de absorção de substâncias por via transepidérmica.

Os cosmecêuticos, uma classe relativamente nova de abordagem dermatológica, carecem de evidências científicas mais precisas que comprovem sua segurança durante a gravidez. Tais substâncias devem ser utilizadas com cautela, atentando-se, sobretudo, para a proteção da integridade do binômio mãe-feto em primeiro lugar.

► Bibliografia

- Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):428-30.
- Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(3):236-40.
- Benson H. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(4):217-24.
- Bologa M, Pastuszek M, Shear N H, Koren M. Dermatologic drugs in pregnancy. *Clin Dermatol* 1992;9:435-51.
- Brown TJ, Alcorn D, Fraser JRE. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *J Invest Dermatol*. 1999; 113:740-6.
- Choi CM, Berson DS. Cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25(3):163-8.
- Chu KO, Wang CC, Chu CY *et al*. Pharmacokinetic studies of green tea catechins in maternal plasma and fetuses in rats. *J Pharm Sci*. 2006; 95:1372-81.
- Clewell III HJ, Andersen ME, Wills RJ, Latriano L. A physiologically based pharmacokinetic model for retinoid acid and its metabolites. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:S77-85.
- Costa A, Fagundes DS, Oliveira LB, Flórez-White M, Biasi TB. Cosméticos e Cosmeceuticos. In: Costa A, Alves G, Azulay L. *Dermatologia e gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 437-46.
- Davis SC, Perez R. Cosmeceuticals and natural products: wound healing. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):502-6.
- de Gruijl FR, Rebel H. Early events in UV carcinogenesis—DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):382-7.
- Dee Bogetti, Walkerton, 2002 *CIR Compendium*, 1101 17th Street, N. W., Washington, p. 265-6, 2002.
- Epstein H. Cosmeceuticals and polyphenols. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):475-8.
- Fraser JR, Dahl LB, Kimpton WG, Cahill RN, Brown TJ, Vakakis N. Elimination and subsequent metabolism of circulating hyaluronic acid in the fetus. *J Dev Physiol*. 1989;11(4):235-42.
- Freeberg IM. *et al*. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003, p 1267-83.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004; 12(3):363-72.
- Grimes PE. Melasma – etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
- Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1048-65.
- Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol*. 2002;41:197-203.
- Hans U, Edward B. Regular vitamin C supplementation during pregnancy reduces hospitalization: outcomes of a Ugandan rural cohort study. *Pan Afr Med J*. 2010 May 30;5:15.
- Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Honda Y, Tanizaki T, Sekine K, Tabata N, Yeo S, Murashima S. Positive correlation between maternal serum coenzyme Q10 levels and infant birth weight. *Biofactors*. 2010 Jul-Aug;36(4):312-8.
- Hassun KM, Bagatin E, Ventura KF. Melasma. *Rev Bras Med*. 2008; 65(especial):11-6.
- Herzog B, Hueglin D, Osterwalder U. New sunscreens actives. In: Shaat NA *Sunscreens: regulation and commercial development*, 3rd ed. Taylor and Francis Boca Raton, 2005, p 291-321
- Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E *et al*. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 3: teratogenicity and reproductive toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:651-61.
- Kafi R, Kwak HSR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA *et al*. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*. 2007;143:606-12.
- Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP *et al*. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol*. 1995;105:549-56.
- Kang S. Mechanism of action of retinol. *Cosmetic Dermatol*. 2005;18(81):6-8.
- Kaur IP, Agrawal R. Nanotechnology: a new paradigm in cosmeceuticals. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2007;1(2):171-82.
- Kede MPV. Abordagem terapêutica. In: Kede MPV, Sabatovich O, editors. *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 55-72.
- Kerscher M, Buntrock H. Update on cosmeceuticals. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(4):314-28.
- Kligman A. The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 part 2):890-1.
- Kligman AM. O que são cosmecêuticos. In: Draelos ZD, Dover JS. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1-2.
- Kullavanijya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):937-58.
- Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K *et al*. A Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):738-42.

- Larimore WL, Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. *Primary Care*. 2000;27(1):35-53.
- Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effects on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:S37-S46.
- Laurent TC. Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol*. 1987;442:7-24.
- Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet*. 2007;370(9586):528-37.
- Leachman AS, Reed BR. The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin*. 2006;24:167-97.
- Lei TC, Virador VM, Vieira WD, Hearing VJ. A melanocyte-keratinocyte coculture model to assess regulators of pigmentation *in vitro*. *Anal Biochem*. 2002;305(2):260-8.
- Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Decker M, Verrier ED *et al*. Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg*. 1989;24(8):789-92.
- Lupo MP. Peptídeos e proteínas. In: Draelos ZD, editor. *Cosméticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 129-134.
- Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;276(2):765-9.
- Mallol J, Belda MA, Costa D, Noval A, Sola M. Prophylaxis of Striae gravidarum with a topical formulation. A double blind trial. *Int J Cosmet Sci*. 1991 Feb;13(1):51-7.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):469-74.
- Mattison DR. Transdermal drug absorption during pregnancy. *Clin Obst Gynecol*. 1990;33(4):718-27.
- Matts PJ. Solar ultraviolet radiation: definitions and terminology. *Dermatol Clin*. 2006;24(1):1-8.
- Monheit GD, Coleman KM. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther*. 2006;19:141-150.
- Moscher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne J-P *et al*. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol 1, 1999:945-1017.
- Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol*. 2001;145(5):789-94.
- Moyal DD, Fourtanier AM. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5 Suppl 2):S149-54.
- Nakagawa M, Kawai K, Kawai K. Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact Dermatitis*. 1995;32(1):9-13.
- Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreens products. *Dermatol Clin*. 2006;24(1):35-51.
- naturaldatabase.therapeuticresearch.com [homepage on the internet]. Stockton: Natural medicines comprehensive database [updated: 2011 Mar. 29; cited: 2011 Mar. 30]. Available from <http://www.naturaldatabase.therapeuticresearch.com>.
- Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol*. 1995;34(2):75-84.
- Nicoletti MA, Orsine EMA, Odio MR *et al*. Hiper Cromias: Aspectos e uso de despigmentantes cutâneos. *Cosm Toil (Ed Port)*. 2002;14:46-51.
- Oblong JE, Bissett DL. Retinoides. In: Draelos ZD, Dover JS. *Cosméticos*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 37-45.
- Odio MR, Azrimeehan S, Robison SH *et al*. Evaluation of subchronic (13 week), reproductive, and *in vitro* genetic toxicity potential of 2-ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl acrylate (octocrylene). *Fundam Appl Toxicol*. 1994;22(3):355-68.
- Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther*. 2007;20(5):360-76.
- Pandey S, Gujrati VR, Sanger KC *et al*. Status of free radicals and their scavenging enzymes in pregnancy induced hypertension (PIH). *Boll Chim Farm*. 1996 Sep;135(8):472-6.
- Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(1):1-19.
- Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Dec;37(4):547-69, viii.
- Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Dermatol Clin*. 2009;27(4):401-16.
- Roelandts R. Shedding light on sunscreens. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23(4):147-57.
- Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Cazalla S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an antiaging peptide. *J Cosmet Sci*. 2007;58(2):157-71.
- Saunders M. Transplacental transport of nanomaterials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2009 Nov-Dec;1(6):671-84.
- Schlossman D, Sho Y. Inorganic ultraviolet filters In: Shaat NA. *Sunscreens: regulation and commercial development*, 3rd edition Taylor and Francis Boca Raton, 2005, pp. 239-81.
- Seité S, Fourtanier AM. The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5 Suppl 2):S160-6.
- Shui G, Peng LL. An improved method for the analysis of major antioxidants of *Hibiscus esculentus* Linn. *J Chromatogr A*. 2004;1048(1):17-24.
- Simion FA, Abrutyn ES, Draelos ZD. Ability of moisturizers to reduce dry skin and irritations and to prevent their return. *J Cosmetic Sci*. 2005;56(6):427-44.
- Stroeva OG, Popov VB. Effect of para-aminobenzoic acid on the development of rat embryos when applied to pregnant females. *Ontogenez*. 1998;29(6):444-9.
- Trommer H, Neubert RHH. Screenig for new antioxidative compounds for topical administration using skin lipid model systems. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2005;8(3):494-506.
- Tu HC, Chen CP, Chan WH. Epicatechin gallate decreases the viability and subsequent embryonic development of mouse blastocysts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;49(2):174-80.
- Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2007 Jan 15;75(2):211-8.
- Wehr RF, Krochmal L. Considerations in selecting a moisturizer. *Cutis*. 1987;39:512-5.
- Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17:207-13.
- Wick P, Malek A, Manser P, Meili D, Maeder-Althaus X, Diener L *et al*. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. *Environ Health Perspect*. 2010 Mar;118(3):432-6.
- Young AR, Walker SL. Sunscreens: photoprotection of non-erythema endpoints relevant to skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15(6):221-5.
- Young GL, Jewell D. Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000066.
- Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clin Dermatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):485-94. Review.

63

Pele Masculina

Davi de Lacerda

Daphne Thioly-Bensoussan

Karen Burke

- Introdução, 600
- Origem das diferenças da pele do homem, 600
- Ingredientes ativos comuns com foco na pele masculina, 600
- Propriedades do veículo dos cosmecêuticos para a pele masculina, 610
- Acondicionamento e estratégias de comercialização de cosmecêuticos masculinos, 613
- Tendências futuras dos cosmecêuticos para a pele do homem, 615
- Conclusão, 616
- Bibliografia, 616

► Introdução

“... porque tanto mulheres quanto homens vivem uma época em que o corpo é visto como uma substância maleável, aguardando a moldagem de fantasias utópicas.” David B. Morris

O campo da cosmecêutica voltada para o homem tem enorme potencial de crescimento. Nas últimas décadas, as alterações sociodemográficas do mundo globalizado reduziram as diferenças entre os gêneros quanto à percepção da necessidade de produtos para cuidados com a pele. Atualmente, os homens estão mais motivados a usarem cremes, desejosos de prevenir ou ocultar características do envelhecimento. Entretanto, as diferenças acima mencionadas ainda são determinantes no padrão de consumo de produtos, mesmo quando estes têm a intenção de alcançar objetivos semelhantes aos dos produtos femininos.

A ideia, na indústria dos cuidados estéticos, de tomar os homens como alvo, não é nova. Um exemplo: embora seja classificado como medicamento na maioria dos países do mundo, o minoxidil 5% é um produto tópico que, há décadas, é empregado para melhorar a calvície masculina. Outro caso: cremes pós-barba contendo *Aloe vera* ou outros produtos, com o objetivo de reduzir inflamação ou promover cicatrização, também são comercializados há muito tempo. Não obstante, até recentemente, a maioria dos produtos direcionados para homens era percebida como puramente cosmética e limitava-se a xampus, cremes, loções e desodorantes contendo fragrâncias, textura e cores chamativas para homens (ou, como costumam ser chamados, *for men*).

Contudo, perante a maior demanda masculina por produtos cosmecêuticos que prometem potencial auxílio ao antienvelhecimento, a principal resposta da indústria de cuidados com a pele tem sido comercializar produtos tradicionais originariamente vendidos a mulheres, apenas alterando embalagem e propaganda, de modo a chamarem a atenção, desta vez, dos homens. É importante enfatizar que a composição dos produtos atuais para cuidados cutâneos dos homens não difere significativamente daqueles vendidos para mulheres. Em geral, os produtos masculinos são concebidos adaptando-se minimamente as formulações do veículo, a fim de satisfazer as preferências do consumidor do sexo masculino quanto às fragrâncias e textura. Embora essa ainda seja uma prática prevalente, este capítulo não enfocará tais produtos. Sem negligenciar os anseios dos consumidores, pretendemos desenvolver uma abordagem racional à cosmecêutica masculina, com base principalmente nas especificidades anatômicas e fisiológicas da pele do homem. Idiosincrasias comportamentais também serão consideradas, quando relevantes. Por conseguinte, nosso ponto de partida consistiu na revisão da literatura, buscando diferenças cutâneas entre os dois sexos, a fim de determinar quais as necessidades de cada pele e, subsequentemente, postular como podem ser satisfeitas pelos cosmecêuticos. É importante enfatizar a evolução deste campo de pesquisa e também o número limitado de publicações disponíveis a respeito.

► Origem das diferenças da pele do homem

Durante a infância, o fenótipo cutâneo é bastante semelhante nos dois sexos. A maior parte do dimorfismo sexual cutâneo

ocorre durante a puberdade, devido à influência dos hormônios definidores do sexo produzidos pelo testículo, desenvolvidos como consequência da atuação do gene de determinação do cromossomo Y SRY (Figura 63.1) em células geneticamente diferentes. O amadurecimento de alguns apêndices cutâneos é influenciado pelos hormônios aos quais são expostos durante a puberdade – esses hormônios permanecem relativamente estáveis durante a vida adulta; após o amadurecimento, a função dessas estruturas pode ou não responder às alterações de hormônios sexuais – a mulher na pós-menopausa, por exemplo, o decréscimo de estrógenos e o aumento relativo dos androgênios podem resultar em leve virilização de características da pele; por outro lado, em homens idosos, a diminuição nos androgênios pode ter efeito oposto. Em idade muito avançada, o dimorfismo sexual cutâneo é menos pronunciado.

A pele masculina adulta difere da feminina em diversos aspectos, como metabolismo hormonal, padrão de crescimento de pelo, propriedades imunológicas, índice de transpiração, aspecto e produção de glândulas sebáceas, flora bacteriana, resposta à radiação UV, pigmentação e espessuras dérmica e epidérmica. A Tabela 63.1 apresenta uma relação de ingredientes supostamente cosmecêuticos com base nas necessidades fisiológicas da pele do homem.

► Ingredientes ativos comuns com foco na pele masculina

Muitos ingredientes são vendidos como cosmecêuticos com base em afirmações de que modulam topicamente a bio-

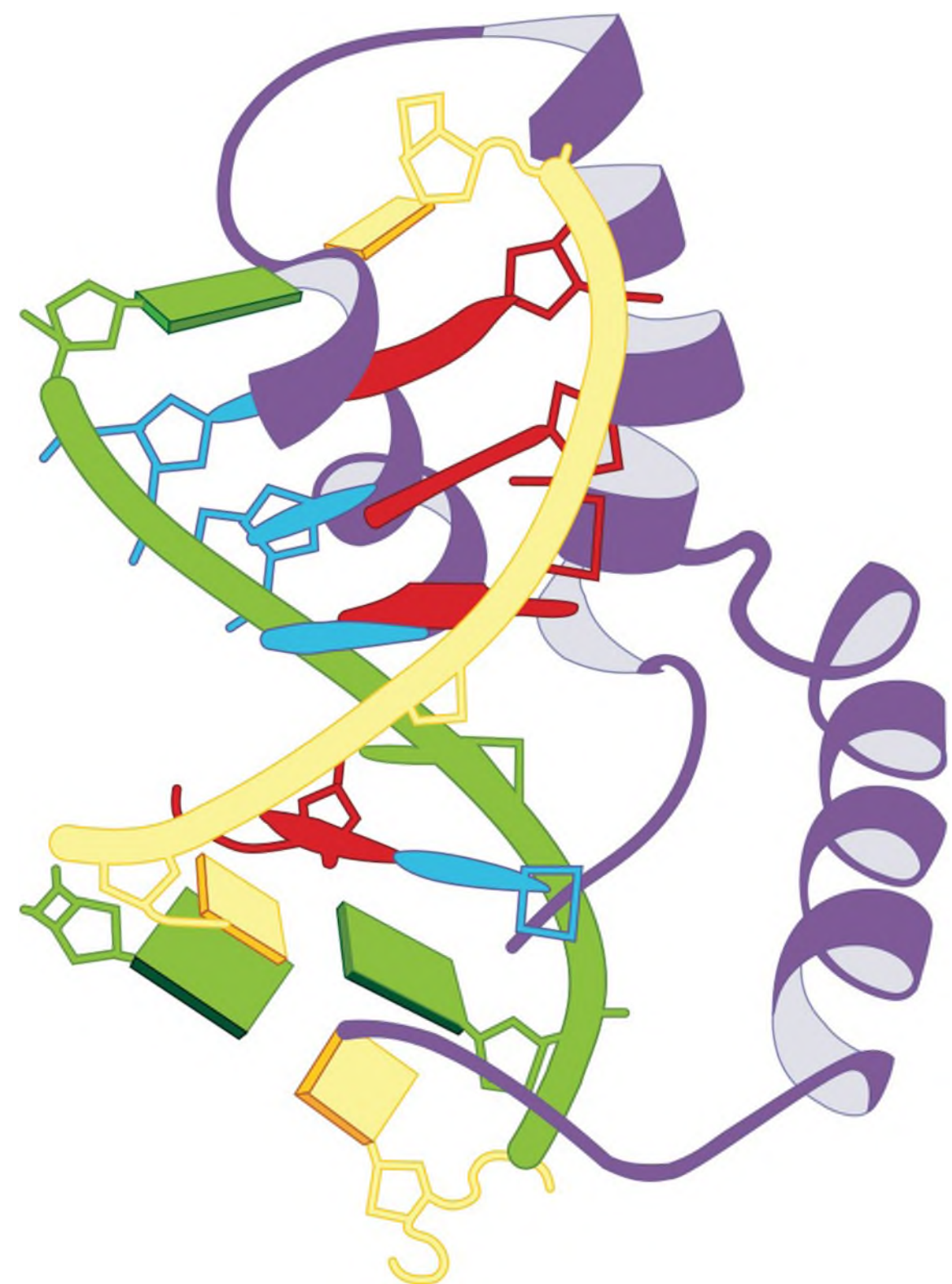


Figura 63.1 Ilustração de imagem tridimensional do complexo SRY-DNA. Resolução por ressonância magnética (RM) com edição heteronuclear multidimensional e filtrada. A interação SRY-DNA acarreta o fenótipo masculino. (Ilustração extraída do Protein Data Bank, PDB ID:1HRY.)

Tabela 63.1 Relação de ingredientes cosmecêuticos com base nas necessidades fisiológicas da pele masculina.		
Indicação	Mecanismo de ação	Possíveis ingredientes
Alopecia androgênica	Inibição de 5α-redutase	Extrato de chá verde, <i>Serenoa repens</i> , <i>Artocarpus incises</i> , isoflavonoides, lignanas, alizarina e curcumina
	Outro	Minoxidil (considerado medicamento, não cosmecêutico, em alguns países)
Prevenção do fotoenvelhecimento (excluindo-se filtros solares)	Antioxidantes	Chá verde, isoflavonas, licopeno, vitamina C, coenzima Q10, selênio, resveratrol, ácidos (ferúlico, cafeico e α-lipoico), <i>Polipodium leucotomos</i> , própolis
	Agonista de receptor do tipo toll (toll-like receptor)	Soja <i>Kurosengoku</i>
	Agonista de retinoide	Vitamina A e compostos relacionados
	Indução de sirtuína	Resveratrol
Melhora da função de barreira epidérmica	Inibição da fosfodiesterase	Cafeína
Pele oleosa/poros aumentados	Decréscimo da produção de sebo	Fitoestrógenos, lignanas, retinol
	Queratolítico	α-hidroxiácidos
Transpiração excessiva/odor	Absorvente de odor	Óxido de magnésio
Cicatrização de ferida	Indução de TGF-β, bFGF	<i>Aloe vera</i>
Tônus cutâneo	Oxidação de queratina	Di-hidroxiacetona
Modulação imunológica	Receptores do tipo toll (toll-like receptors)	Chá verde, resveratrol, vitamina D
	Inibição da fosfolipase A2	Ginkgetina (<i>Ginkgo biloba</i>)
	Inibição de RIG I	Galato epigallocatequina (chá verde)

logia cutânea, produzindo uma tez de melhor aspecto, mais saudável e mais agradável. Exceto pela tretinoína e pelo tazaroteno, todos os produtos rotulados como cosmecêuticos são vendidos livremente e regulados como cosméticos e não como produtos farmacêuticos. A indústria, na maioria dos países, não é obrigada a propagar grande parte das informações obtidas nos testes de eficácia conduzidos em tais produtos.

Conforme mencionado na introdução, a maioria dos produtos para homens contém ingredientes semelhantes aos previamente utilizados em mulheres. Além disso, algumas substâncias neles contidas podem ser consideradas tanto ingredientes ativos quanto veículo, dependendo do objetivo de uso de um produto específico. Experimentos *in vitro* ou *in vivo* levaram à conclusão de que essas substâncias podem ser eficazes por meio de diferentes mecanismos de ação. Além disso, frequentemente chegam novos ingredientes descritos como

cosmecêuticos, alguns com prazo limitado. Resumindo, existem muitos mitos envolvendo os ingredientes ativos empregados nos cuidados cutâneos. A Tabela 63.2 traz um panorama de ingredientes ativos comuns antienvelhecimento atualmente usados, classificados por pretensas atividades funcionais usuais. Alguns deles foram pesquisados e se mostraram efetivos; já outros foram muito pouco estudados em condições controladas e não há comprovação de serem eficazes quando aplicados topicamente.

Com a atual pressão exercida pelos meios de comunicação – que exaltam a juventude e a saúde cada vez melhor em todas as idades (levando-se em consideração que a pessoa de 65 anos de idade hoje equivale à de 40 anos de algumas décadas atrás, sem se falar na expectativa de vida maior), os homens acima dos 40 anos querem parecer mais jovens. Além disso, as gerações mais novas do sexo masculino desejam manter uma aparência

Tabela 63.2 Produtos comuns, supostamente considerados ingredientes ativos cosmecêuticos, empregados em produtos masculinos.				
Esfoliantes / modificadores do estrato córneo	Antioxidantes / eliminadores de radicais livres	Estimulantes celulares	Nutrientes celulares	Agentes firmadores / tensores
α-hidroxiácidos Ácido salicílico Retinoides	Ácido ascórbico (vitamina C) Flavonoides Extrato de <i>Ginkgo biloba</i> Extrato de <i>ginseng</i> Extrato de chá verde EDTA Ubiquinona (Q10) Selênio Tocoferol (vitamina E) Superóxido dismutase Resveratrol Ácido α-lipoico Cafeína	Retinoides DNA Asiaticosídio Extrato de <i>ginseng</i> Cafeína Cobre Gliconato Zinco Magnésio Isoflavonas Levedura de cerveja Peptídios Resveratrol Ácido ursólico	Elastina Plâncton Proteína hidrolisada	Quitosana Colágeno

jovem por meio de medidas preventivas. Entretanto, em geral, exceto pelo ritual diário do barbear-se, os homens não estão acostumados a mergulhar nos cuidados com a pele. As mulheres certamente seguirão com maior lealdade um esquema de múltiplas etapas – e aparentemente complicado – de cuidados com a pele, usando limpadores especiais, esfoliantes, máscaras e diversos cremes e loções tópicos. Os homens, no entanto, farão bem menos! Por conseguinte, é de fundamental importância que os produtos usados por homens sejam verdadeiramente eficazes.

Homens e mulheres são informados – ou mal informados – pela mídia de massa (periódicos, anúncios, livros de saúde, demonstrações em lojas e internet) sobre o assunto. Somado a isso, os consumidores de hoje exigem maior sofisticação: querem que os cosméticos adquiridos sem receita médica sejam verdadeiramente eficazes e proporcionem melhora visível no aspecto da pele. Além disso, os homens exigem que esses cosméticos funcionais proporcionem a sensação de frescor e tenham aroma suave, com um toque revigorante e masculino. Mas lembre-se: conforme descrito na seção anterior, a pele masculina tem propriedades anatômicas e fisiológicas distintas da pele feminina. Assim sendo, o novo campo da *cosmecêutica* – cosméticos funcionais de venda livre – deve levar em consideração as necessidades especiais do homem e suas preferências.

Os médicos, por sua vez, exigem que esses cosméticos sejam seguros e eficazes. Com frequência, a prova de eficácia no produto final vendido ao consumidor não está documentada. Embora um ingrediente em particular tenha mostrado uma função em células no laboratório, ele pode não ser efetiva na pele humana. A forma molecular precisa do ingrediente ativo e o veículo de aporte e a concentração aplicada determinarão se o ingrediente manterá a estabilidade quando estocado, se será absorvido pela pele humana e se poderá permanecer ou se tornar biologicamente ativo após a absorção.

Esta seção discutirá os melhores tratamentos tópicos comprovados para os cuidados com a pele masculina, tendo em mente que o homem prefere procedimentos simples. De fato, apenas alguns minutos por dia empregando técnicas e produtos corretos podem melhorar e rejuvenescer o aspecto da pele envelhecida em apenas quatro etapas: limpar, barbear, proteger e tratar.

Quase todo homem lava o rosto e se barbeia diariamente. Com o uso de cosmecêuticos contendo ingredientes ativos no produto de limpeza, no creme ou na espuma de barbear e a modificação da técnica, essas rotinas podem se transformar em tratamentos antienvelhecimento – com melhora real e visí-

vel a curto prazo, podendo até mesmo ser percebida em alguns dias. Proteger a pele contra os danos ambientais da radiação solar, fumaça do cigarro e outros poluentes externos é essencial para manter a melhora alcançada pelas outras recomendações. Assim, os filtros solares talvez sejam a categoria isolada mais importante de cosmecêuticos para tratamento antienvelhecimento eficaz. É extremamente importante formular filtros solares masculinos especiais, não oleosos e refrescantes. O tratamento da pele que mostra sinais de envelhecimento manifestos por rugas, manchas escuras dispersas e aspereza exige paciência – a melhora só é percebida após o uso prolongado de medicações e cosmecêuticos ativos (mais proeminentemente derivados da vitamina A e antioxidantes). A Tabela 63.3 traz exemplos de como a rotina do barbear-se pode ser adaptada para diferentes condições da pele do homem. A persistência durante, no mínimo, seis meses alcança resultados reais – não apenas na melhora de sinais visíveis do envelhecimento, mas também na interrupção do dano acumulado, que pode provocar pré-cânceres e cânceres de pele.

■ Limpeza

Em resposta aos hormônios masculinos, os homens secretam sebo quatro vezes mais que as mulheres. Consequentemente, os poros masculinos mostram-se maiores, e os homens são mais propensos a desenvolver acne, especialmente na face, na parte superior das costas e no tórax, onde o tamanho e a densidade das glândulas sebáceas são maiores. Além disso, a secreção de óleos naturais, transpiração e sebo criam uma película hidrolipídica na superfície cutânea que, de fato, aprisiona e acumula poluentes ambientais, como poeira, irritantes transportados pelo ar e compostos oriundos da fumaça do cigarro. Por ser a área mais exposta, a face acumula os fragmentos mais exógenos e responde secretando ainda mais óleos endógenos naturais “protetores” – compondo o problema dos grandes poros pouco atrativos e, possivelmente, o da acne.

Por isso, para homens, estão recomendados os produtos de limpeza que não apenas *limpam*, mas também *tratam* os poros grandes e previnem a acne, por melhorar o aspecto da pele envelhecida. Por conseguinte, embora os limpadores eficazes em geral não sejam incluídos nas discussões sobre cosmecêuticos, os agentes de limpeza são, na verdade, os agentes farmacêuticos cosméticos que os homens terão maior probabilidade de usar. Como os homens rotineiramente lavam o rosto, não se trata de uma etapa “cosmecêutica” extra e, em contraste com outros ingredientes da cosmética para os quais as formulações de prescrição com frequência são muito mais eficazes, existem excelentes agentes de limpeza de venda livre. Os agentes

Tabela 63.3 Resumo das sugestões para a rotina do barbear-se para diferentes condições de pele masculina.			
Ação	Pele sensível	Acne	Rugas
Lavar	Limpadores líquidos para pele sensível	Ácido salicílico Enxofre Peróxido de benzoila	Ácido salicílico
Barbear	Creme para barbear suave	Creme para barbear com peróxido de benzoila	
Proteger	Filtro solar hidratante	Filtro solar não comedogênico	Filtro solar com ZnO Filtro com TiO
Tratar	Retinoides Vitaminas C e E + ácido ferúlico	Retinoides Vitaminas C e E + ácido ferúlico	Retinoides Vitaminas C e E + ácido ferúlico

Retinoides: jovem = ↓ acne; todas as idades = ↓ fotoenvelhecimento; idosos = ↓ pré-cânceres. Antioxidantes: proteção contra poluição UV, prevenção e reversão de fotoenvelhecimento e hidratação.

de limpeza contendo α - ou β -hidroxiácidos e também aqueles com peróxido de benzoíla de fato se mostraram bastante eficazes para a rápida melhora do aspecto da superfície e do tamanho dos poros da pele com sinais de envelhecimento.

Os α -hidroxiácidos destacam o estrato córneo hiperqueratolítico em seu nível mais profundo e interno, enquanto o ácido β -hidroxissalicílico modula a queratinização nas camadas mais superficiais do estrato córneo. Por conseguinte, a lavagem com os α - e β -hidroxiácidos remove a pele superficial rugosa e reduz o aspecto de poros aumentados, por limpar os tampões de estrato córneo, também prevenindo as oclusões que iniciam e propagam a acne: os comedões, as papulopústulas e os cistos. O peróxido de benzoíla é um agente de limpeza que também atua nos poros grandes, porque tem propriedade queratolítica e previne a acne e a foliculite por suas ações antimicrobiana e anti-inflamatória. Os agentes de limpeza com enxofre, por sua vez, melhoram a vermelhidão da rosácea e tratam a acne e a foliculite – indivíduos com dermatite seborreica se beneficiam do ácido salicílico e de agentes de limpeza com enxofre.

Com frequência, a pele se altera de acordo com a estação e em diferentes ambientes, tornando-se mais seca no inverno, em ambientes hiperaquecidos, com ar condicionado muito forte ou mediante a ressequidão extrema dos voos aéreos, de modo que podem ser necessários agentes de limpeza mais brandos nessas condições. Tais agentes apresentam concentração mais baixa de *surfactantes* (que se ligam à poeira e à gordura para removê-las) e componentes mais *hidratantes* (como polipeptídios e novos polímeros sintéticos). São menos alcalinos do que os agentes convencionais, os quais podem ressecar e irritar a pele e danificar a barreira cutânea.

Também é vantajoso empregar um tecido levemente felpudo, uma bucha ou uma esponja à base de poliéster não trançado (do tipo Buf-Puf®), a fim de esfoliar a superfície, friccionando contra a direção das rugas, sempre para cima e para fora, a fim de “polir” e, dessa forma, suavizar a superfície da pele, conforme mostrado na Figura 63.2. Esta fricção também induz a síntese de colágeno na derme, acrescentando suporte semelhante ao da juventude, adicionalmente eliminando pequenas rugas. O agente de limpeza deve ser deixado na face durante, no mínimo, um minuto após a fricção, a fim de alcançar a vantagem terapêutica. Em especial nos indivíduos que se ruborizam com frequência ou que apresentam vermelhidão facial, a lavagem deve ser com água morna, e não quente. A pele deve ser bem enxaguada, novamente com movimentos horizontais e para cima. Observar que o agente de limpeza (e o xampu) não são tão bem enxaguados quando se mora ou se viaja para áreas com água pesada, rica em minerais. Um enxágue final com água fria contrai vasos sanguíneos e poros.

■ Barbear

Desde que Alexandre, o Grande, barbeou-se pela primeira vez, a fim de tornar mais difícil para seus inimigos decapitá-lo (pois não contariam com o auxílio da alavancagem permitida pela barba), o homem comum despende cerca de 3.350 h (mais de 400 dias de 8 h) de sua vida removendo um total de 8,4 m de pelo, com peso superior a 1,8 kg, de seu rosto. Embora isso possa parecer um incômodo consumidor de tempo, é uma sorte para os homens apresentarem pelo facial. A barba protege a pele e, sob ela, seus pelos são amarras rígidas, conferindo-lhe suporte, de modo que os homens apresentam menos rugas em áreas com barba. Além disso, barbear-se trata o aspecto da

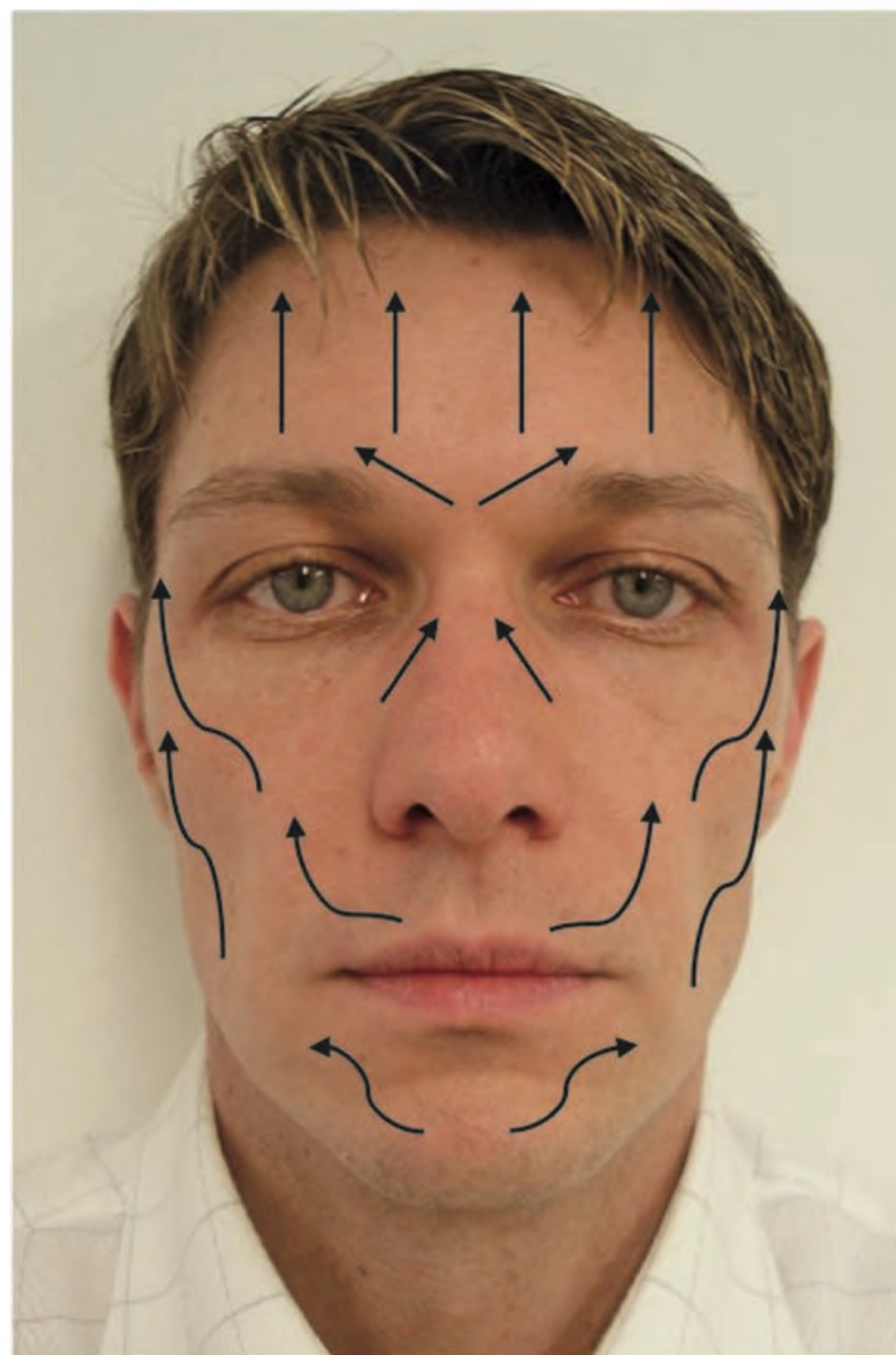


Figura 63.2 Limpeza com chumaço levemente rugoso. Os movimentos devem ser para cima e para fora, perpendiculares à direção das rugas, ajudando a suavizar a superfície da pele.

pele em envelhecimento, suavizando sua superfície imediatamente, já que consiste em uma esfoliação. Tal eficácia antienvelhecimento pode ser aumentada facilmente, empregando-se produtos da cosmeceutica para o barbear e o pós-barba.

É interessante notar também que o crescimento da barba do homem é mais rápido na faixa dos 30 anos de vida, elevando-se de acordo com o horário: é mais rápido durante o dia do que à noite, ao contrário do que prega a crença popular. Desse modo, o homem com pelo espesso pode precisar barbear-se 2 vezes/dia – além disso, o crescimento da barba por si só não é afetado pelo barbear-se ou pela manipulação externa.

Surpreende inclusive saber que o pelo da barba é quase tão rígido quanto um fio de cobre de mesma espessura. Entretanto, pesquisa realizada por um grande fabricante de lâminas de barbear mostrou que a exposição à água morna durante 2 min e 45 segundos leva o pelo a se expandir em torno de 34% em volume, tornando-o muito mais macio, e cerca de 70% mais fácil de ser cortado. Se o pelo da barba não for adequadamente amolecido, até mesmo uma lâmina de barbear afiada pode ser danificada nos primeiros movimentos, e o resto do barbear será desconfortável e irritante para a pele.

Portanto, é essencial primeiramente lavar a área a ser barbeada com água morna e ensaboada e aplicar creme de barbear 3 min antes de barbear-se, a fim de amolecer e umedecer a barba de modo ideal. O creme de barbear confere uma camada protetora que previne a evaporação de água, de modo que os pelos embebam-se de água e mantêm-se macios durante o barbear, aumentando a lubrificação da superfície da

pele, permitindo que a lâmina deslize suavemente, sem irritação. Cremes de barbear semelhantes a uma loção viscosa conferem melhor umectação do que espumas aerossolizadas (que tendem a secar mais rapidamente). Qualquer pessoa que desenvolva pequenas pústulas em áreas barbeadas (pseudofoliculite) deve usar um creme de barbear cosmecêutico, preferivelmente contendo peróxido de benzoíla (de 2 a 5%) ou ácido salicílico. A fim de minimizar a irritação, o barbear deverá ser realizado com movimentos os mais brandos e delicados possíveis na direção do crescimento do pelo; para um barbear mais apurado, é melhor barbear-se contra o sentido do crescimento do pelo. Os pelos sobre o lábio e o queixo devem ser barbeados por último, para assegurar que eles, mais grosseiros, tiveram tempo máximo para embeber-se e amolecer.

É importante um bom barbeador, com excelente superfície de corte para preservar o fio. Ao utilizar qualquer aparelho, o homem deve enxaguar e retirar o excesso de água, em vez de passar um pano na lâmina. Quanto a isso, foram feitas muitas pesquisas para desenhar “o barbeador perfeito” e com as quais concluíram: o ângulo ideal da lâmina com relação à pele é de 28 a 30°; os barbeadores com duas e três lâminas conferem barbear mais preciso; os barbeadores barbeiam melhor, mas os aparelhos de barbear elétricos causam menos irritação. Com relação a estes, para se assegurar um barbear perfeito e seguro, a pele deverá ser preparada aplicando-se creme de barbear umectante durante 3 min e, a seguir, ser enxaguada antes de se utilizar o aparelho.

Concebidos para reduzir a “irritação pelo barbear”, pós-barbas, em geral, são águas-de-colônia perfumadas contendo o refrescante mentol. Recomenda-se o pós-barba com menos perfume, porque as fragrâncias podem irritar e sensibilizar a pele ao sol. Melhores ainda são os cremes de barbear cosmecêuticos que, de fato, tratam a pele. Os pós-barba feitos com hamamélis em vez de álcool irritam menos a pele. Os homens com poros grandes ou tendência para acne no rosto ou nas bochechas e/ou pescoço com barba devem usar um adstringente cosmecêutico contendo α - ou β -hidroxiácido em vez de um mero pós-barba perfumado cosmético. Assim, os poros ficam menores e espinhas e pústulas são prevenidas, ao mesmo tempo que se rejuvenesce a pele, corrigindo-se hiperpigmentação e rugas pouco atraentes. Os homens devem aplicar filtro solar imediatamente após o barbear, já que a pele esfoliada é muito suscetível à lesão solar, e a loção do veículo deste produto mantém a hidratação cutânea.

■ **Proteção**

O tratamento individual mais efetivo contra envelhecimento cutâneo é a proteção solar. Mais de 90% do aspecto do envelhecimento, especialmente na face, deve-se à exposição ao sol. O bronzeado de hoje serão as rugas e os lentigos solares pouco atraentes de amanhã. Para manter e recobrar a pele jovem é fundamental evitar ao máximo a exposição ao sol, em especial durante o dia, entre 10 h e 16 h. Todas as pessoas deve seguir a *regra da sombra*: “se sua sombra for menor que você, o sol encontra-se diretamente sobre a cabeça e você não deve estar do lado de fora”. Também é importante ter cautela com o “sol oculto”: a radiação UVA não é filtrada por vidro tampouco as radiações UVA ou UVB são filtradas por nuvens. As queimaduras podem ser mais intensas em dias nublados e, além disso, a exposição é maior em grandes altitudes. Conforme relacionado na Tabela 62.4, a reflexão dos raios UV a partir de superfícies como neve, areia, água e concreto pode quase

Tabela 63.4 Aumento da exposição aos raios UV por reflexão da superfície e altitude.

Tipo de superfície	↑ exposição aos raios UV
Concreto	5 a 20%
Areia	5 a 20%
Água	10 a 30%
Neve	40 a 90%
Cada 1.000 metros acima do nível do mar	10 a 12%

que dobrar a exposição solar – e provocá-la mesmo quando o indivíduo se considera na sombra. Assim, o filtro solar é o cosmecêutico mais importante para prevenir o aspecto da pele envelhecida. Por sorte, atualmente os homens são orientados acerca da necessidade de proteção contra o sol, porém precisam ser lembrados com frequência sobre a aplicação do filtro solar com constância e abundância.

Os filtros solares são classificados como agentes químicos (que absorvem fótons de radiação UV) ou bloqueadores físicos (que refletem ou dispersam a radiação UV). Conforme resumido na Tabela 63.5, alguns agentes químicos de filtros solares bloqueiam apenas o UVB (ácido p-aminobenzoico [PABA] e seus ésteres padamato A e O, os cinamatos e os salicilatos); outros, por sua vez, absorvem primariamente UVB e certa quantidade de UVA de comprimento de onda curto (octocrileno, benzofenonas, antranalídeos). O Mexoryl XL® ou SL® bloqueia UVB e também a maior parte da UVA. A avobenzona (Parsol 1789®), filtro solar que absorve UVA, pode se degradar (minimamente) mediante exposição a UV; porém, pode ser acrescido com eficácia de compostos estabilizadores (cânfora benzilideno e derivados de difenil cianoecrilato, filtros de UVB). O bloqueio físico com dióxido de titânio e óxido de zinco microfinos são bloqueadores totais de UVB; isoladamente, bloqueiam UVA de comprimento de onda curto e quase todo o UVA, respectivamente. (O óxido de zinco confere melhor proteção do que o dióxido de titânio.) A nova tecnologia com partículas microfinas os torna não opacos e, de fato, cosmeticamente atrativos, já que as micropartículas camuflam poros grandes e pequenas rugas sinuosas. A concentração e o tamanho das micropartículas determinam a

Tabela 63.5 Escolha do filtro solar.

1. FPS alto (> 25)
2. Altamente resistente à água
3. Proteção contra UVA e também UVB
Contra UVA + UVB: Óxido de zinco**
Dióxido de titânio*
Antranalídeos
Contra UVA curta: Mexoryl XL® ou SL®**
Parsol 1789 (avobenzona)*
Benzofenonas
Contra UVB: PABA (ácido para-aminobenzoico) e derivados (como padamato O)
Cinamatos
Salicilatos
4. Não comedogênico
5. Textura e odor agradáveis (o homem deve apreciar o filtro solar)

*Muito recomendado; **muitíssimo recomendado.

eficácia do FPS (fator de proteção solar). Observar que cada formulação específica de filtro solar deve ser testada, porque as muitas variáveis (concentração, tamanho da partícula, veículo e outros ingredientes, como conservantes e perfumes) podem alterar (aumentando ou diminuindo) a eficácia.

A capacidade de um filtro solar em prevenir o eritema induzido por UVB é medida pelo FPS (padrão internacionalmente aceito) e pelo índice de exposição equivalente por UVB em pele protegida pelo filtro solar comparada com o da não protegida. Um FPS 30 significa que a exposição a UVB em 10 min sem filtro solar equivale a 10 min \times 30 = 5 h de exposição com o filtro solar. O FPS deve ser de, no mínimo, 25 a 30. Existem FPS até mais altos (até 90), e, de fato, são mais protetores, embora a alta concentração de agentes no filtro solar possa ser irritativa para a pele sensível. A proteção contra UVA é expressa por PPD (*persistent pigment darkening* [escurecimento persistente do pigmento]) ou PFA (*protection factor UVA* [fator de proteção contra UVA]), índice da quantidade de UVA necessária para um pigmento minimamente perceptível em pele tratada por filtro solar dividida pela quantidade sobre a pele não protegida (embora essas determinações da quantidade de proteção contra UVA sejam aceitas na Europa, América do Sul e Ásia, ainda não são aceitas pela Federal Drug Administration – FDA).

Depois do FPS, o segundo critério importante para um filtro solar é o de que seja “bastante resistente à água”, o que significa dizer: eficácia por cerca de 90 min. Independentemente do fator de proteção solar, mesmo quando não se está nadando nem durante atividades físicas extenuantes (como tênis, golfe ou jardinagem), as pessoas transpiram de modo imperceptível, eliminando a proteção do filtro. Os homens devem ser especialmente vigilantes acerca da reaplicação do produto a cada 1 1/2 h e sempre após lavar as mãos.

Após satisfazer todos esses critérios de “eficácia clínica”, cada indivíduo deve escolher um filtro solar que goste de aplicar. No caso masculino, o que determina a escolha é o prazer com a textura enriquecedora e o perfume masculino sutil. Foram desenvolvidas formulações especiais exclusivamente para homens, e muitos filtros solares novos são comercializados em períodos de poucos meses. Os homens com a pele do rosto oleosa ou com acne devem usar filtro solar não oleoso com dióxido de titânio ou óxido de zinco micronizados, ou filtro solar à base de álcool ou gel. Devem evitar filtros solares ricos em perfume, que podem exacerbar a acne. Os homens em geral preferem filtro solar alcoólico ou em gel, já que se assemelham à colônia pós-barba. Para os indivíduos com pele seca, o filtro solar em creme ou loção umidifica a pele, porém é eliminado mais facilmente, de modo que deve ser aplicado com atenção. Muitos homens preferem um filtro solar para a face e outro para o corpo. Essas recomendações médicas e cosméticas estão resumidas na Tabela 63.6.

Atualmente, os dermatologistas percebem que ninguém consegue aplicar filtro solar suficiente para alcançar o FPS denominado. No laboratório, o FPS é determinado com aplicação de 2 mg/cm² de superfície cutânea. Na prática, é impossível aplicar tal quantidade pelo corpo, pois equivale a mais de um ou dois frascos a cada 90 min para uma pessoa com traje de banho. A maioria dos indivíduos aplica apenas 1/4 disso, o que significa proteção de FPS de apenas 2/3 para filtro solar de FPS 30. Com os novos veículos e métodos de ingredientes microencapsulados nos filtros solares, novos filtros brevemente serão comercializados, os quais verdadeiramente conferirão o FPS anunciado, aplicando-se menos filtro solar do que os pre-

Tabela 63.6 Proteção solar recomendada para homens.

Aplicação de filtro solar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aplicar o máximo possível São necessárias 4 “bolas de golfe” ou um frasco por aplicação, quando em traje de banho, para alcançar o FPS total Aplicar 1/4 de tal quantidade (o que a maioria das pessoas faz) confere FPS de apenas 2/3, se o filtro solar tiver FPS 30 2. Aplicar filtro solar em todas as áreas expostas; não esquecer tórax, mãos e ao redor de olhos e boca 3. Aplicar filtro solar a cada 90 min, sempre que estiver ao ar livre
Ingestão de vitaminas protetoras	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vitamina C – 1.000 a 3.000 mg/dia 2. Vitamina E – 400 UI/dia (acetato ou succinato de d-α-tocoferil; não comprar “tocoferis naturais mistos”) 3. L-Selenometionina – 100 a 200 μg/dia (não administrar a crianças até que todos os dentes permanentes tenham irrompido)
Nunca esquecer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jamais se “toste” ao sol! Siga a regra da sombra: “se a sombra for menor que você, o sol está diretamente sobre a sua cabeça e você não deve estar ao ar livre!” 2. Todas as pessoas transpiram de modo imperceptível, eliminando o filtro solar; reaplicar a cada 90 min quando ao ar livre 3. As roupas nem sempre protegem Uma camisa de algodão comum tem um fator de proteção ultravioleta (FPU) de cerca de 3 a 4 Lavar as roupas com sabões com substâncias que conferem FPU (geralmente FPU = 30), o qual perdura por vinte lavagens, e/ou comprar roupas protetoras especiais com FPU alto 4. Usar óculos escuros apenas com a denominação “proteção UV total” 5. Nunca ir a clínicas de bronzeamento

viamente necessários 2 mg/cm². No entanto, até que essa tecnologia esteja comercialmente disponível, os homens devem aplicar o máximo (mínimo de “4 bolas de golfe” em volume de filtro solar ao usar um traje de banho) e o mais frequentemente possível (no mínimo a cada 1 1/2 h, independentemente da intensidade do FPS). Conforme ilustrado na Figura 63.3, com frequência as sobrancelhas, as pálpebras superiores, o espaço ao redor das orelhas e os cantos do nariz são negligenciados. O indivíduo destre, por sua vez, pode pular áreas à esquerda. Portanto, os homens em especial devem ter cuidado ao aplicar o produto em todas as partes da face, parte de trás do pescoço, orelhas e couro cabeludo (especialmente homens com cabelo ralo) e usar filtro solar no dorso das mãos (e na ponta dos dedos) e antebraços, quando mangas compridas estiverem arregaçadas.

Além disso, os cientistas compreenderam que os filtros solares podem não ser suficientes para proteger contra o fotoenvelhecimento: até mesmo filtros solares com UVA + B ideais reduzem a lesão por radicais livres em apenas 55%. Por conseguinte, está indicada proteção adicional por meio de antioxidantes tópicos (veja adiante) e roupas com proteção contra o sol, chapéus e óculos escuros. A roupa com proteção solar é classificada empregando-se fator de proteção UV (FPU), medido pela quantidade de radiação UV transmitida através do tecido. Um tecido com FPU de 40 a 50 transmite apenas 2,6% de radiação biologicamente ativa, em comparação com roupa comum de verão, que tipicamente tem FPU de apenas 4 a 10, conferindo FPS máximo de 30%, porém, com frequência, um FPU de apenas 2, aproximadamente, se molhada.



Figura 63.3 Áreas frequentemente negligenciadas ao se aplicar filtro solar.

Produtos recentes, como o à base de (2,2'-(1,2-etenedil)bis[5-[[4-(metilamino)-6[[4-(metilamino)catonil]-fenil]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino], o sal dissódico), foram comercializados para serem adicionados ao se lavarem roupas, conferindo um FPU de 30 que perdura por vinte lavagens. É especialmente importante que os homens usem chapéus bastante protetores contra o sol.

■ Tratamento

Existem diversos tratamentos médicos e com agentes químicos farmacêuticos comprovados que devem ser incluídos em todo esquema diário, para manter não apenas um aspecto mais jovem, mas também uma pele mais saudável. O ideal para prevenção e reversão do fotoenvelhecimento mediante tratamento tópico é o derivado de vitamina A tretinoína (ácido retinoico). Alcança-se efeito antienvhecimento bem documentado por meio de hidroxiácidos e determinados antioxidantes tópicos, particularmente os C e E (essas medicações e agentes químicos farmacêuticos tópicos comprovados serão discutidos em detalhes).

São anunciados muitos produtos novos, porém, com frequência, eles não se mostraram eficazes por meio de experimentos clínicos rigorosos, duplo-cegos, controlados por placebo. Também serão mostrados vários desses promissores, porém não comprovados, cosmecêuticos.

Hidroxiácidos

Os hidroxiácidos (HA) são utilizados há séculos, até mesmo por Cleópatra – que chegou a viajar acompanhada de cabras

para poder se banhar no leite desses animais, rico em ácido láctico – e pela rainha Maria Antonieta – que se banhava com vinho tinto, beneficiando-se do ácido tartárico. Isso foi antes da era dos cosmecêuticos masculinos.

Três fatores cruciais determinam a eficácia dos hidroxiácidos:

- O tipo de hidroxiácido (descrito anteriormente)
- A concentração, pois quanto mais alta, maior sua eficácia, porém maior será a possibilidade de irritação. Concentrações entre 8 e 12% de ácidos glicólico e láctico podem ser obtidas por prescrição, assim como concentrações de ácido salicílico (AS) superiores a 3%. Altas concentrações são usadas para *peelings* químicos médicos
- O pH (acidez), pois a quantidade de ácido biologicamente livre determina a potência clínica; para ser eficaz, o hidroxiácido deve ser acidífero.

Há um equilíbrio entre eficácia e irritação. Para cada tipo de hidroxiácido ou mistura a partir dele, a concentração com o pH determina a potência, por exemplo, em concentrações mais altas e pH mais baixo. Concentrações altas com pH neutro e concentrações mais baixas não são eficazes, em geral – tais parâmetros não estão descritos com precisão para cada produto. Os médicos podem julgar formulações clínicas tanto por conhecer precisamente essas variáveis quanto com base na experiência, ao passo que as empresas que fabricam produtos de venda livre frequentemente consideram essas informações “segredos comerciais”. Usar rotineiramente um bom creme α - e β -hidroxiácido ou poli-hidroxiácidos (PHA) como adstringente pós-barba pode proporcionar uma grande melhora no aspecto do envelhecimento, por diminuir o tamanho dos poros, as rugas e os pontos escuros dispersos.

Retinoides

Os retinoides são o “padrão” na reversão do fotoenvelhecimento da pele. O ácido retinoico (tretinoína) tem sido empregado há mais de 35 anos no tratamento da acne. No final da década de 1980, foi documentada a acentuada melhora clínica de rugas e lentigos solares após tratamento com tretinoína tópica. A partir disso, a histologia e os mecanismos moleculares do fotoenvelhecimento foram estudados, conduzindo ao nosso conhecimento atual e ao desenvolvimento de tratamentos que comprovadamente reverterem esse dano.

Não podemos afirmar que todos os retinoides sejam iguais: embora menos irritantes, a maioria das formulações cosmecêuticas atuais é menos eficaz do que a tretinoína prescrita para a correção do fotoenvelhecimento. Como os homens preferem tratamento mínimo, o uso da tretinoína prescrita está recomendado atualmente, em vez de retinoides cosmecêuticos. No entanto, pesquisas sobre o desenvolvimento de novos retinoides estão em andamento, de modo que poderá haver brevemente novas formulações com eficácia verdadeira e cosmecêuticos especiais poderão ser produzidos especialmente para uso masculino.

Antioxidantes

A principal defesa natural da pele contra a lesão pelos radicais livres causada por UV solar e os poluentes ambientais são os antioxidantes nutricionais. As formulações tópicas podem ser bem mais eficazes do que a ingestão oral máxima, porque podem ser obtidas concentrações bem mais elevadas sobre a pele. A vantagem de antioxidantes como cosmecêuticos tópi-

cos, particularmente para homens, é que a aplicação 1 vez/dia confere um *reservatório de proteção* contra o fotoenvelhecimento (diferentemente do filtro solar, que deve ser aplicado com frequência), e os antioxidantes tópicos também verdadeiramente *revertam* a fotolesão pregressa, com resultado verdadeiro sobre o envelhecimento da pele. Existe o desafio em alcançar formulações eficazes *estáveis e efetivamente absorvidas por via transcutânea*, aportando *altas concentrações* do antioxidante *ativo* à derme e também à epiderme. Existem muitos produtos antioxidantes à venda. Entretanto, embora em geral sejam derivados moleculares estáveis durante estocagem prolongada pré-venda, não são bem absorvidos ou não são biologicamente ativos, e com frequência as concentrações são baixas.

Vitamina C

Para alcançar eficácia com vitamina C tópica, o produto cosmecêutico deve (a) conter ácido L-ascórbico (b) em concentração suficientemente alta (no mínimo 10%), (c) ser estável e (d) encontrar-se em pH ácido – inferior ao pKa (4,2) da vitamina C (o pH ideal de uma formulação de vitamina C é 3,5). Quando esses critérios são satisfeitos, os níveis cutâneos efetivos de vitamina C podem ser alcançados.

Vitamina E

A vitamina E natural é o antioxidante lipossolúvel, ligado à membrana, mais importante, no plasma, em membranas e em outros tecidos, inclusive a pele. Assim como a vitamina C, a vitamina E não é sintetizada de modo endógeno e, por conseguinte, é suprida apenas pela dieta ou por aplicação tópica.

Na pele, a vitamina E é abundante principalmente no estrato córneo, aí aportada pelo sebo. Sua concentração é mais alta nos níveis mais baixos do estrato córneo, com uma diminuição do gradiente no sentido externo. Como a defesa mais externa do corpo, o estrato córneo é o primeiro a absorver o estresse oxidativo da luz solar e da poluição. Com essa exposição, a vitamina E é exaurida (embora menos que a vitamina C), de modo que a aplicação tópica para repor essa perda é particularmente importante. A estrutura lipofílica faz da vitamina E um cosmecêutico especialmente atraente para aplicação e absorção.

A forma molecular correta de vitamina E (d- α -tocoferol não esterificado) na concentração de 2 a 5%, uma formulação cosmecêutica de vitamina E tópica, de fato protege contra fotoenvelhecimento induzido por UV. A vitamina E cosmecêutica também pode proteger contra o envelhecimento intrínseco, porque inibe a atividade da proteinoquinase C (PKC) em fibroblastos. Normalmente, a PKC aumenta com a idade, degradando o colágeno e provocando rugas mesmo na pele não exposta ao sol. A aplicação tópica de vitamina E adicionalmente combate o ressecamento da pele envelhecida, tanto intrínseca quanto extrinsecamente, por meio do aumento da hidratação do estrato córneo e da capacidade de ligação com a água, portanto umectando: a perda de água transepidérmica foi reduzida em 33%, após somente uma aplicação de d- α -tocoferol.

Vitamina C com vitamina E

Em células, a vitamina C e a vitamina E interagem sinergicamente, proporcionando proteção antioxidante. Nas membranas, a vitamina E é oxidada conforme extingue radicais livres de peroxila. A vitamina C intracelular, abundante e com baixo potencial de oxirredução reduz a vitamina E oxidada,

regenerando sua atividade, de forma que ela não precisa mais ser substituída na membrana. A vitamina C associada à vitamina E via oral em doses altas protege contra eritema induzido por UV em seres humanos, ao passo que, neste caso, qualquer uma das duas vitaminas não é eficaz individualmente. O ácido L-ascórbico tópico a 15% associado a α -tocoferol a 1% proporciona proteção de quatro vezes contra eritema induzido por UV, diminuindo o número de “células queimadas pelo sol” (queratinócitos apoptóticos) danificadas encontradas histologicamente e diminuindo a formação de dímeros de tiamina na pele suína, em comparação com uma proteção de duas vezes para cada uma dessas duas vitaminas individualmente. Tal proteção contra eritema induzido por UV pelas vitaminas C e E associadas à melatonina foi demonstrada adicionalmente em seres humanos. Felizmente, a mistura desses antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos em uma formulação tópica estabiliza cada um para uma aplicação cosmeticamente interessante.

Vitamina C com vitamina E e ácido ferúlico

O ácido ferúlico é um potente antioxidante presente na parede celular de grãos, frutas e vegetais. O ácido ferúlico individualmente absorve pouca radiação de UV e, por conseguinte, por si só é um filtro solar fraco. Quando misturado às vitaminas C e E, estabiliza a formulação e age sinergicamente, dobrando a fotoproteção de quatro para oito vezes. Essa tríplice associação de antioxidantes já foi transformada em produto comercialmente distribuído (com vitamina C a 15%, vitamina E a 1% e ácido ferúlico a 0,5%), um soro cosmecêutico recomendado para aplicação diária que certamente os homens apreciarão.

Selênio

O selênio (Se) é um microelemento essencial à vida humana, porque é um componente de selenoproteínas importantes, as quais reduzem inflamação e moderam a produção de hormônio da tireoide, a síntese de DNA e a fertilidade, e também a imunidade humoral e celular. O Se também é um cofator essencial para enzimas que eliminam os radicais livres intracelulares, glutathione peroxidase e tioredoxina redutase. Os seres humanos conseguem o selênio por meio da água, de grãos, de ovos e de peixes de água salgada na dieta.

O selênio é de interesse como um cosmecêutico, porque mostrou reduzir a carcinogênese em muitos modelos de tumor em animais. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram redução do risco para diversos tipos de câncer associada à maior concentração sanguínea de selênio. Um exame com 240 pacientes com câncer cutâneo não melanoma e com boa saúde geral demonstrou concentração plasmática média de selênio mais baixa do que nos pacientes-controle sem câncer de pele. Entretanto, em um estudo prospectivo de 10 anos com 1.312 pacientes com histórico de carcinoma basocelular ou escamocelular da pele, o tratamento com selênio não protegeu contra o desenvolvimento adicional de tais tumores cutâneos, possivelmente porque os anos pregressos de fotolesão já haviam iniciado esses cânceres de pele. Felizmente, a suplementação com Se nesse último estudo reduziu de modo bem-sucedido a incidência total de câncer e a incidência de câncer de pulmão, colorretal e de próstata, e também a mortalidade por câncer do pulmão.

Devido às vantagens potenciais na proteção contra o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese, foram investigadas formulações cosmecêuticas tópicas contendo selênio. De fato, cosmecêuticos tópicos contendo sulfito de selênio são conhecidos há anos como bastante eficazes no tratamento de

infecções fúngicas superficiais da pele (como a pitiríase versicolor) e também da dermatite seborreica na face e a caspa do couro cabeludo. Contudo, o Se nesses preparados não é absorvido pela pele, mas pode sê-lo por via transdérmica, quando aplicado como formulação cosmecêutica contendo L-selenometionina (SeMet), proporcionando níveis maiores de Se na pele e no fígado após a aplicação tópica em camundongos. Esta formulação se mostrou fotoprotetora: concentrações de 0,02 a 0,05% efetivamente aumentaram a dose mínima de eritema em seres humanos e diminuíram a lesão cutânea induzida por UV, conforme demonstrado por diminuição de eritema, bronzeamento e câncer de pele induzidos por UV em camundongos Skh:2.

A selenometionina tópica é muito eficaz não apenas na prevenção como também na reversão do fotoenvelhecimento. A análise por meio de histologia e microscopia eletrônica confirmou o reparo do fotoenvelhecimento epidérmico e dérmico. O exame microscópico mostrou correção da hipertrofia epidérmica induzida por UV, estrato córneo espessado, aumento das “células queimadas pelo sol” na camada basal e da ruptura do colágeno e da elastina dérmicos após 8 semanas de tratamento tópico. A análise adicional pela microscopia eletrônica confirmou a correção da lesão do colágeno e das fibras de elastina e demonstrou reparo da ruptura induzida por UV das fibrilas de ancoragem da membrana basal.

Em muitos sistemas biológicos, a vitamina E e o Se frequentemente atuam de modo sinérgico. Borek *et al.* (1986) demonstraram que o Se e o RRR- α -tocoferila succinato (succinato de vitamina E natural) atuam individualmente por mecanismos diferentes, prevenindo transformação radiogênica e quimicamente induzida *in vitro*. Adicionalmente demonstraram maior proteção neste modelo quando as duas substâncias eram usadas juntas. Entretanto, em um estudo de fotolesão induzida por UVB em camundongos, uma formulação associando L-selenometionina tópica com d- α -tocoferol tópico mostrou não ser mais eficaz que a vitamina E tópica individualmente. A L-selenometionina tópica (individualmente ou associada à vitamina E) foi mais eficaz na prevenção do eritema e da inflamação agudos induzidos por UV (100% mais eficaz).

A L-selenometionina tópica é um excelente cosmecêutico, particularmente para homens. Não apenas é muito eficaz na prevenção da fotoagressão aguda e crônica e também na reversão de rugas e de hiperpigmentação provocadas por exposição pregressa à UV, como também trata rosácea e dermatite seborreica – dois problemas enfrentados especialmente por homens de todas as idades. Certamente em breve existirão formulações cosmecêuticas com esta substância concebidas para homens.

Ubiquinona (coenzima Q10)

A ubiquinona (coenzima Q10) é assim denominada porque é ubíqua (onipresente) em quase todas as células vivas. Como a maioria dos tecidos humanos sintetiza ubiquinona, ela não é considerada uma vitamina. A ubiquinona localiza-se primariamente na membrana mitocondrial interna, onde é essencial para a produção do ATP necessário para todas as funções celulares vitais. Até recentemente, acreditava-se que a ubiquinona funcionasse apenas na transdução de energia; no entanto, a ubiquinona também mostrou ser um antioxidante dentro de membranas subcelulares, nas quais regenera o tocoferol reduzido. Dentro das membranas, a quantidade de ubiquinona é de 3 a 30 vezes a do tocoferol, portanto, sem a ubiquinona, a regeneração de tocoferol seria muito lenta.

A concentração de ubiquinona é mais alta em órgãos com altas taxas de metabolismo, como coração, rim e fígado, nos quais funciona como molécula de transferência de energia. Na pele, o nível de ubiquinona é relativamente baixo, com níveis 10 vezes mais elevados na epiderme do que na derme. Assim, a epiderme se beneficiaria potencialmente da ubiquinona tópica. De fato, foi demonstrado que a ubiquinona pode ser absorvida por via tópica com penetração de 20% na epiderme e de 27% na derme de pele de porco.

As propriedades antioxidantes da ubiquinona foram bem pesquisadas. Em queratinócitos humanos cultivados expostos a peróxido de hidrogênio, o aumento prejudicial da atividade de fosfotirosinoquinase foi suprimido e a perda de glutathione foi prevenida. A ubiquinona a 0,3% também suprimiu a redução de potencial de membrana mitocondrial em fibroblastos – induzida por UVA – tanto de doadores jovens quanto idosos. Finalmente, a lesão oxidativa induzida por UV no DNA em queratinócitos *in vitro* foi reduzida significativamente com ubiquinona.

Adicionalmente, esta protege contra a degradação de colágeno induzida por UVA e tanto ela quanto a vitamina E suprimem *in vitro* a produção de collagenase de fibroblastos induzida por UVA, desse modo retardando acentuadamente a degradação de colágeno – por fim, ela também suprimiu a expressão de collagenase por um período mais longo de tempo do que a vitamina E.

A ação antioxidante da ubiquinona na pele foi confirmada *in vitro* por emissão de fótons ultrafraca (UPE) sofisticada. Pele volar de idoso demonstrou redução de 33% da atividade antioxidante quando comparada com pele jovem. Isso foi corrigido após 1 semana de aplicação tópica, 2 vezes/dia, de ubiquinona a 0,3%. Após irradiação UVA, a diminuição usual da atividade antioxidante foi significativamente corrigida pela aplicação tópica da mesma substância. A ubiquinona também corrige sintomas de envelhecimento intrínseco: sua adição aumenta níveis de glicosaminoglicano e também índices de divisão celular em fibroblastos humanos envelhecidos *in vitro*.

A eficácia do ubiquinol na reversão do fotoenvelhecimento foi pesquisada adicionalmente em um estudo com metade da face, controlado por placebo, aplicando creme com ubiquinol a 0,3%, 1 vez/dia, durante 6 meses. A análise quantitativa de moldes das rugas periorbitais demonstrou redução de 27% da profundidade média das mesmas.

Outra aferição clínica do fotoenvelhecimento é o tamanho das células do estrato córneo. Com a diminuição do tempo de renovação celular na pele envelhecida, os corneócitos tornam-se maiores. O tratamento com creme de ubiquinona 1 vez/dia durante 6 meses diminuiu o tamanho do corneócito, o que equivale ao rejuvenescimento de 20 anos. Assim, a ubiquinona é um antioxidante eficaz, protetor da matriz dérmica contra envelhecimento tanto intrínseco quanto extrínseco, fazendo dela um cosmecêutico potencialmente importante.

Genisteína

A genisteína é um cosmecêutico da isoflavona isolada da soja. Estudos epidemiológicos recentes correlacionaram dietas com alta concentração de soja com a redução da incidência de doença cardiovascular, osteoporose e determinados cânceres em seres humanos. A genisteína já foi demonstrada, em estudos em animais e em pesquisas sobre culturas de células de câncer *in vitro*, como anticarcinogênica. A genisteína ainda mostrou mais incisivamente interromper o crescimento e induzir a diferenciação de células de melanoma maligno *in*

vitro e inibir metástases pulmonares de células de melanoma maligno *in vivo*.

O mecanismo pelo qual a genisteína atua sobre a carcinogênese pode ser o da inibição de proteinoquinas de tirosina (TPK), enzimas que fosforilam as proteínas necessárias para a regulação da divisão e transformação celulares. Na pele de camundongos, a genisteína bloqueia a expressão induzida por UVB dos foto-oncogenes *c-fos* e *c-fun*, que promovem a proliferação celular na oncogênese e retardam as alterações apoptóticas induzidas por UV.

Como um antioxidante potente, a genisteína inibe a oxidação do DNA induzida por UV e também a lesão pelo psoraleno mais UVA (PUVA). A genisteína tópica (10 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$) também protege contra lesão aguda e crônica da pele por UV. Após exposição à UVB de camundongos sem pelo *Skh:1*, a genisteína tópica bloqueou queimaduras cutâneas agudas e inibiu enrugamento cutâneo induzido por UVB. A histologia confirmou que a genisteína tópica reduz a hiperplasia da epiderme e a acantose reativa com atipia nuclear encontradas na fotolesão crônica. Em nível molecular, a lesão de DNA induzida por UV (aferida pelo biomarcador 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina) foi reduzida. A inibição do eritema agudo induzido por UV por meio de genisteína tópica (5 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$) também foi demonstrada em seres humanos. A genisteína tópica (aplicada 30 min antes da radiação UVB) inibiu em uma dose de eritema mínima (MED) o eritema induzido por UVB. A genisteína também inibe metaloproteinases que destroem colágeno e tecido elástico. Assim, a genisteína tópica protege a pele humana contra fotoagressão.

Igualmente marcante é o fato de que a genisteína tópica também inibe câncer de pele induzido por UVB. Tanto a incidência quanto a multiplicidade de tumores cutâneos induzidos por UVB foram reduzidas em cerca de 90% em camundongos tratados com genisteína tópica, em comparação com controles tratados apenas com veículo.

Como a genisteína é um fitoestrógeno fraco, deverão ser realizadas pesquisas especificamente em homens, se for criado um produto cosmeceútico para o consumidor masculino. Em estudos epidemiológicos cuja conclusão a respeito dos homens ingestores de maior quantidade de soja na dieta é a de que eles apresentam menos doença cardiovascular, não há menção de quaisquer efeitos colaterais feminizantes, pois tanto a pele masculina quanto a feminina apresentam receptores de estrógenos nucleares α e β por meio dos quais a ligação com estrógenos pode regular genes associados de proliferação e diferenciação. Comparada com o estrogênio, a genisteína tem atividade estrogênica apenas mínima sobre esses receptores: o estradiol tem 700 vezes mais atividade $\text{ER}\alpha$ e 45 vezes mais atividade $\text{ER}\beta$ do que a genisteína. Em mulheres, o aumento da síntese de colágeno foi aferido após aplicação de estrógeno tópico; a genisteína tópica também poderia estimular a síntese de colágeno, o que compensaria a perda deste pelo envelhecimento intrínseco ou pela destruição decorrente de exposição à UV. Por conseguinte, a genisteína pode reduzir o aspecto atrófico “semelhante a crepe” da pele envelhecida não apenas por prevenir a fotoagressão por meio de seu potencial antioxidante e da inibição de metaloproteinases, mas também por estimular diretamente a síntese de colágeno. A genisteína tópica certamente mostra possibilidade de ser um cosmeceútico eficaz. No entanto, antes de recomendar a genisteína para homens, estudos mais aprofundados deverão ser feitos para ponderar os benefícios relativos em comparação com quaisquer efeitos estrogênicos prejudiciais.

Outros ingredientes cosmeceúticos antienvelhecimento futuros

Existem muitas outras vitaminas, antioxidantes e moléculas naturais sob pesquisa, com o intuito de formular cosmeceúticos para proteger contra UV e outros fatores ambientais extrínsecos de envelhecimento, além de reverter a lesão previamente estabelecida. Alguns desses ingredientes são:

► **Ácido α -lipoico.** O R-ácido α -lipoico (αLA) é sintetizado nas mitocôndrias de vegetais e animais. O αLA natural é ligado de modo covalente a proteínas por meio de lisina, de modo que apenas uma quantidade mínima de αLA livre ganha a circulação após a biossíntese ou a ingestão de alimento rico em αLA . Esta lipoamida é um cofator necessário no ciclo do ácido cítrico, na síntese de ácido nucleico e no metabolismo de aminoácidos ramificados. Após suplementação oral, o αLA livre é rapidamente metabolizado pelo fígado, de modo que a meia-vida no sangue após sua absorção é de apenas 30 min aproximadamente, limitando-se à quantidade aportada. Níveis tissulares altos têm vida curta, já que a maior parte do αLA livre é rapidamente reduzida a ácido di-hidrolipoico (DHHLA). Independentemente de sua disponibilidade transitória, o αLA livre se mostrou terapêutico na hepatopatia autoimune, na intoxicação por metais pesados e na polineuropatia diabética. Embora normalmente não seja encontrado em quantidades significativas na pele, o αLA pode ser rapidamente absorvido por via percutânea até as camadas dérmica e subcutânea das peles murina e humana. A concentração de αLA no estrato córneo prediz a penetração e os níveis da substância na pele subjacente. Entretanto, tanto o αLA quanto o DHHLA também podem ser pré-oxidantes, com frequência formando produtos mais lesivos do que as formas reativas de oxigênio que extinguem. Felizmente, o αLA pode atuar como antioxidante contra a atividade pró-oxidante de DHHLA.

Tanto o αLA quanto o DHHLA promovem atividade antioxidante direta, por quelarem Fe^{2+} , Cu^{2+} (αLA) e Cd^{2+} (DHHLA). O DHHLA, diferentemente do αLA , é capaz de regenerar os antioxidantes endógenos vitaminas E e C, glutatona e ubiquinol. A regeneração desses importantes antioxidantes de membrana e do citosol confere proteção em cascata. Embora o αLA seja um potente antioxidante, proporciona pouca ou nenhuma proteção contra eritema ou lesão celular induzidos por UV, conforme aferido com “células queimadas pelo sol”. O DHHLA (mas não o αLA) pode reparar proteínas lesadas por oxidação, o que, por sua vez, regula a atividade de moduladores inflamatórios como o $\alpha 1\text{-AP}$. Como antioxidantes, tanto o αLA quanto o DHHLA são anti-inflamatórios diretos, por anulação dos antioxidantes secretados por leucócitos e macrófagos em locais de inflamação. O αLA pode mostrar ação de retardar e corrigir o envelhecimento tanto intrínseco quanto extrínseco da pele e também de outros órgãos.

São poucas as evidências de reversão do fotoenvelhecimento cutâneo. Um estudo realizado em metade da face em 33 mulheres, com aplicação tópica 2 vezes/dia de creme de ácido lipoico a 5% durante 12 semanas, diminuiu a aspereza da pele em 51% (conforme medido por profilometria a laser) em comparação com placebo. A avaliação clínica e fotográfica revelou redução nos lentigos e nas rugas finas. Claramente, o αLA tópico deve ser mais bem estudado por meio de técnicas quantitativas, a fim de confirmar esses resultados e possibilitar produtos cosmeceúticos eficazes.

► **Vitamina B₃ (niacinamida) e sua precursora, a niacina.** Definitivamente melhoram a pele após a aplicação tópica,

porque protegem contra lesão UV e suavizam a textura, melhorando lesões vermelhas e manchas escuras, diminuindo palidez e “amarelamento”, melhorando linhas finas, rugas e elasticidade e hidratando, por diminuir a perda de água transepidérmica. Embora a niacinamida e a niacina pareçam ser apenas algo em torno de 1/3 a 1/5 tão eficazes quanto o ácido retinoico, são mais bem toleradas pela pele, porque provocam muito menos efeitos colaterais adversos de irritação e descamação.

► **Cinetina ou furfuriladenina.** Hormônio sintético do crescimento vegetal que retarda o envelhecimento em plantas. Em um estudo, indicou possibilidade de reversão do envelhecimento das células cutâneas *in vitro*. Em experiência feita, a cinetina foi minimamente útil na correção de rugas.

► **Silimarina.** Mistura de três flavonoides (primariamente *silibinina*) encontrados no vegetal *cardo-de-leite*. A silimarina é um forte antioxidante. Sua aplicação tópica proporciona inibição bastante intensa da carcinogênese cutânea química e induzida por UV, com redução de 92% dos tumores cutâneos induzidos por UVB em camundongos sem pelo. Sua eficácia como tratamento antienvelhecimento ainda não bem investigada.

► **Picnogenol.** Antioxidante cosmecêutico botânico derivado de um extrato da casca do *pinus*. Trata-se de um líquido hidrossolúvel com muitos componentes fenólicos (como a *catequina*) e muitos ácidos fenólicos, como os *ácidos cafeico* e *ferúlico*. É um potente removedor de radicais livres, podendo regenerar o radical da vitamina à sua forma ativa. Alguns estudos indicam que pode ser eficaz como cosmecêutico antienvelhecimento tópico.

► **Romã.** Potente antioxidante contendo polifenóis de tanina hidrolisáveis, como ácidos elágico e ascórbico e niacina. Esta planta inibe bactérias gram-negativas, fungos, parasitos e vírus. A fotoproteção foi documentada em um experimento humano com pomegranato administrado tanto por via oral quanto tópica, simultaneamente. A formulação tópica como cosmecêutico para fotoenvelhecimento é promissora, porque mostrou inibir a metaloproteinase-I (MMP-I) e estimular a síntese de colágeno tipo I *in vivo*. A administração oral em 13 mulheres em experimento clínico duplo-cego reduziu acentuadamente a queimadura solar e a hiperpigmentação induzidas por UVB.

► **Cafeína.** Cada vez mais usada como ativo cosmecêutico. A cafeína é um potente inibidor de fosfodiesterase quando empregada em altas concentrações. Brandner *et al.* (2006) conduziram um estudo duplo-cego controlado por placebo sobre os efeitos da cafeína nas perdas de água transepidérmicas masculina e feminina. Apesar da curta duração do estudo (apenas 7 dias), esses autores relataram que a cafeína a 0,5% tópica melhorou de modo significativo a função da barreira cutânea masculina, mas não a feminina. Os autores sugerem que a cafeína pode interferir com a redução de AMP cíclico induzida por di-hidrotestosterona, possivelmente explicando o efeito dimórfico da mesma quanto ao gênero. São necessários mais exames antes que se possa afirmar que a cafeína é mais benéfica para a pele masculina em comparação com a feminina. A cafeína tópica também mostrou reduzir clinicamente o eritema induzido por UVB e também a aspereza cutânea e rugas quando aplicada após exposição a UVB. Este tratamento pós-UV também inibiu o número de subsequentes carcinomas escamocelulares em camundongos. Histologicamente, a cafeína tópica dobrou o número de queratinócitos apoptóticos, desse modo destruindo células lesadas por DNA, de

modo que elas não podem evoluir até um câncer de pele. Tal mecanismo de reparo de proteção após exposição à UV é diferente dos mecanismos preventivos dos antioxidantes tópicos discutidos anteriormente. À histologia, a cafeína tópica também mostrou diminuir a elastose solar quando aplicada após irradiação UVB, diminuindo diretamente as rugas do fotoenvelhecimento.

► Propriedades do veículo dos cosmecêuticos para a pele masculina

Um veículo apropriadamente formulado é crítico para aportar ingredientes cosmecêuticos ativos de uma maneira mais eficaz. O veículo ideal hidrata a pele, aumenta seu teor de água e proporciona um efeito emoliente. É esteticamente elegante, agradável aos sentidos, não irritante e não comedogênico. Veículos bem concebidos promovem a entrada de substâncias aplicadas topicamente no estrato córneo e em camadas mais profundas da pele. Portanto, o veículo ideal acentuará a permeabilidade da epiderme, de modo que o ingrediente ativo poderá exercer sua função nas estruturas cutâneas-alvo.

Os homens preferem texturas leves que penetrem ou desapareçam rapidamente, não deixando película oleosa sobre a pele; também preferem sentir que o produto funciona rapidamente – daí a importância de adjuvantes aquecedores ou refrescantes. Não obstante, conforme mencionado antes, a composição da maioria dos produtos para cuidados da pele para homens não difere de modo significativo da composição dos produtos feitos para mulheres, exceto por uma proporção mais baixa de substâncias gordurosas e fragrâncias no sentido de notas cítricas, de tabaco, de cipreste e marítimas.

Alguns ingredientes do veículo podem ter ações modificadoras da pele *per se*, particularmente por alterar propriedades do estrato córneo ou modular a fisiologia das células epidérmicas em um meio mais ou menos hidratado. Isso reforça a necessidade da condução de estudos controlados por placebo, antes de se afirmar que qualquer “ingrediente ativo” particular tem propriedades cosmecêuticas.

■ Umectantes

Géis, loções e espumas hidroalcoólicas/hidroglicólicas são preferíveis a cremes nos produtos masculinos. Eles são refrescantes (devido à evaporação de compostos voláteis), deixando uma película do umectante coadministrado, como glicerol, sorbitol, hexanediol ou glicol capriolil. Géis-cremes, compostos de óleos vegetais líquidos ou ésteres graxos sintéticos em quantidades muito pequenas com um emulsificante, tornaram-se muito populares. Os homens preferem produtos sem brilho; assim sendo, os produtos marcados como matificantes podem absorver o sebo, prevenindo reflexão excessiva da luz sobre a superfície cutânea.

Os ingredientes matificantes incluem argila, dimeticona, amido, poliamida-12, amido de batata ou de milho, ciclodextrina, óxido de titânio e elastômeros de silicone, todos usados comumente. As formulações geralmente associam diversos umectantes, incluindo quase sempre glicerina ou sorbitol, associados a ceramidas ou ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) presentes em muitos óleos vegetais. A Tabela 63.7

Tabela 63.7 Umectantes comuns presentes em cosmecêuticos para homens.

Sorbitol	Aminoácidos	Ceramidas
Ácido láctico	α -Hidroxiácidos	Ácidos graxos poli-insaturados
Lactato de sódio	Colágeno	Colesterol
Lactato de amônia	Ácido hialurônico	Quitosana
Pirrolidona carboxilato	Gel de babosa	Extrato da raiz de <i>Imperata cylindrical</i>

relaciona diferentes ingredientes hidratantes presentes em cosmecêuticos para homens.

As chamadas “loções protetoras”, produtos que respeitam as propriedades hidrolipídicas cutâneas, são usadas cada vez mais.

■ Produtos de limpeza

Os produtos de higiene têm por intenção limpar e manter a pele em bom estado. Embora, em geral, não sejam considerados cosmecêuticos, há um número crescente de produtos que afirmam benefícios biológicos associados a agentes de limpeza, como xampus “antiqueda de cabelo” ou formulações antiacne.

Obviamente esses produtos não estão restritos aos homens, porém algumas exposições ocupacionais são mais prevalentes entre homens, podendo tornar a higiene mais difícil e demandar agentes de limpeza específicos. Além disso, o suor e as secreções sebáceas são mais intensos no homem, reforçando a necessidade de se removerem de modo eficiente substâncias gordurosas e odores. Esses produtos estiveram limitados, por muito tempo, a alguns agentes de limpeza simples, porém a variedade dos produtos de cuidados pessoais expandiu-se nos últimos anos, junto com a dos produtos femininos, incluindo o aparecimento de géis e esfoliantes de limpeza para homens – estes novos produtos têm como alvo, inclusive, diferentes partes do corpo.

Os agentes de limpeza usados pelos homens são de três tipos – sabões, gel de banho e detergentes sintéticos (*syndets*). Os homens preferem produtos do tipo “2 em 1”, como os usados para o corpo e o cabelo, pois simplificam seu uso. Esses produtos são formulados com bases delicadas de lavagem ou derivadas de vegetais. Alguns contêm ingredientes antibacterianos (triclosana, clorexidina) e suavizantes ou antirressecantes (alantoína, *Aloe vera*, alcaçuz).

Sabões

Os sabões verdadeiros são feitos de gorduras animal (*sebo* significa *gordura de bovinos e ovinos*) e vegetal (caroço e folha de palmeira, palma, oliveira) associadas a uma forte base alcalina, como soda ou potassa. Os sabões se precipitam em *água pesada* (água muito rica em minerais).

Alguns homens preferem usar sabão por motivos pessoais – lembranças do serviço militar no caso dos mais idosos, procura de melhor limpeza com um produto que eles percebem como cru e natural ou ausência de fragrância que eles possam considerar feminina demais. Alguns adolescentes com acne acreditam que eles desengorduram melhor a pele.

Os sabões ressecam e irritam por natureza, e se a pessoa quiser continuar usando-os, é aconselhável preferir sabões denominados “surgras” ou “enriquecidos com óleo”, mesmo para peles oleosas.

Alguns homens são atraídos por artigos orgânicos, como o sabão de Aleppo, um produto antigo da Ásia Menor, fabricado com matéria-prima disponível localmente – azeite de oliva, óleo de *Laurus nobilis* (“molho de loureiro”) ou manteiga de loureiro. Cinzas de funcho marítimo, um vegetal marinho contendo cloreto de sódio cuja combustão proporciona carbonato de sódio, são necessárias para sua saponificação. O sabão de Aleppo tem uma vantagem verdadeira sobre o sabão comum – a presença do óleo de funcho, rico em vitaminas A e C e contendo ácidos láurico, palmítico, oleico e linoleico. É também suavizante, cicatrizante, antiséptico e hidratante.

Syndets

Os *syndets* assemelham-se a sabões e utilizam-se como tal, porém são fabricados a partir de *detergentes sintéticos* criados pelos norte-americanos durante a Segunda Guerra Mundial, a fim de serem usados em lavagem com água do mar. São encontrados nas formas sólida (barra) ou líquida.

Os *syndets* sólidos (também denominados *cakes* dermatológicos) não se precipitam em água pesada. Por serem alcalinos demais, seu pH torna-se mais bem ajustado ao pH da pele, diminuindo o potencial de irritação. São bons agentes de limpeza, porém, às vezes, o enxaguar é difícil, o que incomoda homens impacientes.

Podem ser preparados das seguintes formas: (a) ricos em óleos, para pele seca e sensível; (b) contendo antissépticos e enxofre (para acne); (c) preparados com ácidos salicílico, láctico, tartárico e orgânicos, para induzir esfoliação branda, com pH em geral variando entre 4 e 6.

Os *syndets* líquidos (“sabões líquidos”), em sua maioria, não contêm sabão, no senso estrito, e sim surfactantes sintéticos; têm também tensoativos aniônicos e anfotéricos, muito semelhantes àqueles empregados na formulação de xampus ou estabilizadores de espuma ricos em óleo.

Agentes de limpeza para banho

Os géis para banho são os produtos de higiene mais proeminentes para homens. Sua ação diferenciadora consiste em permitir um duplo uso, ou seja, tanto para a pele quanto para o cabelo, sob a alcunha “2 em 1”. Alguns géis para banho antibacterianos estão recomendados apenas para a face, particularmente adequados para a pele propensa à acne.

■ Produtos para barbear

Conforme enfatizado anteriormente, o barbear é a preocupação de higiene diária essencial para homens, que dedicam quase 6 meses de sua vida a tal tarefa. Noventa e cinco por cento dos homens se barbeiam e mais de 60% usam o barbeador. Podemos prever com facilidade a importância dos veículos na promoção do barbear seguro e eficaz, após perceber que um barbear perfeito exige 60 passagens da lâmina para 30.000 pelos.

Formigamento, retesamento e vermelhidão são as inconveniências usuais de barbear-se: produtos inadequados, perfumados e com grande teor alcoólico facilmente amplificam esses efeitos colaterais. Também o ritual pré-barbear – facilitar o barbear amolecendo o pelo com uma toalha umedecida em água quente – atualmente cedeu lugar à lavagem muito rápida com água morna.

Muitos produtores de cosméticos perceberam que a manutenção do pH fisiológico da pele humana e a reposição da pelí-

cula hidrolipídica previnem a inflamação do folículo piloso. Adjuvantes típicos incluem umectantes e substâncias anti-inflamatórias, como *Aloe vera*, beldroega, alantoína, glicerrizina, α -bisabolol.

Por conseguinte, o veículo de barbear deve satisfazer as funções abaixo:

- Amolecer e umedecer o pelo
- Prevenir irritação e proteger a pele do barbeador
- Reduzir destruição da película hidrolipídica
- Manter o pH natural da pele.

Em resumo, os produtos para barbear evoluíram na forma, no aspecto e na composição, mas seus objetivos continuam os mesmos. Devem ser eficazes, porém brandos, e não podem estar associados a efeitos colaterais. A área da barba deve adquirir uma textura hidratada, mas não oleosa, proporcionando uma sensação de frescor antes e após o barbear. A maioria dos homens prefere espumas ou géis-cremes, e apenas uma minoria de nostálgicos ainda usa sabonete e pincel de barbear. A formulação dos produtos em geral tem por base surfactantes, com uma rica espuma para guiar a lâmina.

Crema de barbear formador de espuma

As espumas de barbear são sabões brandos, dispersões de 40 a 60% de sabão de sódio e potássio em uma mistura de água e glicerina. Em geral, seu aspecto é perolado, devido à cristalização dos estearatos de sódio e de potássio.

Os cremes de barbear formadores de espuma são aplicados na pele úmida em uma camada espessa. A espuma, por sua vez, é produzida pela fricção de um pincel circular embebido em água. Na presença de água, são muito alcalinos (pH 10) e devem ser enxaguados por completo para evitar irritação. São empregados cada vez menos.

Espuma de barbear

As espumas de barbear são emulsões de óleo em água, apresentadas como aerossóis. A espuma é produzida na saída da válvula por meio da evaporação do propelente. Essas espumas têm por base estearato, trietanolamina palmitato e miristato, que são sabões brandos formadores de pequenas bolhas, capazes de se decompor na presença de água, proporcionando um pH de 8, muito mais baixo do que o dos cremes de barbear.

Essas espumas são usadas sem pincel, assegurando seu sucesso. De fato, são os produtos que melhor formam espuma atualmente à venda.

Gel de barbear

O gel de barbear em geral vem na forma de aerossol. A espuma não é gerada na saída da válvula, e sim formada pelo massageamento do produto sobre a pele. Sua composição é muito semelhante à das espumas de barbear, já que são sabões de trietanolamina, embora associados a uma alta proporção de agentes formadores de gel.

As espumas de aerossol têm o principal empecilho de serem volumosas, mas, apesar disso, são muito apreciadas pelos homens, por serem fáceis de usar e conterem umectantes eficazes.

Os produtos não formadores de espuma têm poucos adeptos, os quais não encontraram outro veículo conveniente – seja porque consideram as espumas muito finas, muito compactas, muito irritantes ou perfumadas demais.

Óleos de barbear

Eles têm seus usuários, especialmente viajantes e homens de negócios. Os óleos de barbear são misturas de óleos vegetais e extratos vegetais oleosos, sendo produzidos para amaciar o pelo e facilitar o deslizar da lâmina. Com frequência são aromatizados com óleos essenciais e alguns são antissépticos (lavanda, cedro, alecrim, hortelã etc.). A adição de um surfactante facilita a remoção pela água durante o enxágue. Eles previnem a pele contra ressecamento e proporcionam conforto imediato devido aos ácidos graxos que contêm, porém sua oleosidade nem sempre é apreciada por todos.

Raramente microrganismos crescem dentro do óleo de barbear, por causa das propriedades antibacterianas de seus lipídios. Não há necessidade de se acrescentarem conservantes, especialmente se a embalagem limita o contato do conteúdo com as mãos do usuário. Há relatos de alergia contra óleos essenciais.

Os óleos/géis são misturas de óleos com detergentes surfactantes. São transparentes e espessos na saída do tubo ou da válvula. A emulsificação com água origina um creme com maior ou menor teor de gordura.

Produtos pós-barba

Após a agressão do barbear, dá-se prioridade para a cicatrização por meio do restabelecimento da película hidrolipídica. Os pós-barba suavizam e hidratam a pele; existem diversas formas: bálsamo, óleos secos, cremes e emulsões leves. Bons pós-barba hidratam a pele sem deixá-la gordurosa. Aliviam a irritação, criando uma sensação de frescor e bem-estar. De modo ideal, devem apresentar propriedades hemostáticas, reduzindo o tempo de sangramento decorrente de pequenos cortes e também promovendo cicatrização mais rápida.

As fórmulas de pós-barba contêm os mesmos produtos anti-inflamatórios e antibacterianos presentes em produtos de barbear (irgasan, triclosana, extrato de alcaçuz e beldroega) com hidratantes adicionais e agentes reestruturadores, como glicerina, ácido hialurônico, ácidos graxos essenciais, polióis e extratos vegetais (óleo de cártamo, *Centella asiatica*, calêndula, gengibre etc.).

Sua textura em geral é leve. Alguns produtos são feitos com géis alcoólicos ou cremes anfotéricos – mais propriamente, loções tonificantes perfumadas, com ou sem álcool, geralmente encontradas nas prateleiras de produtos masculinos.

Os pós-barba também são usados por aqueles que preferem o barbeador elétrico (cerca de 30% dos homens).

Loções hidroalcoólicas

Pós-barba alcoólicos ainda são os principais produtos em todos os canais de distribuição – por causa dos preços razoáveis e da variedade de fragrâncias. Os homens em geral escolhem esses produtos com base no aroma.

A composição das loções hidroalcoólicas é simples, embora a lista de ingredientes em geral seja longa, já que o aroma, que pode derivar de muitos ingredientes, exige listagem obrigatória. O teor alcoólico varia de 40 a 70%. Álcool e outros antissépticos asseguram a conservação do produto, mas podem causar formigamento ou queimação. Alguns produtos contêm filtro solar, hidratante, adstringente e agentes cicatrizantes.

Essas loções são essencialmente as mesmas, independentemente do canal de distribuição. Apenas o odor difere significativamente nas marcas mais refinadas e seletivas.

Loções de gel

Estas são loções alcoólicas com teor alcoólico máximo de até 10%. As loções de gel são espessadas com agentes formadores de gel anti-irritantes, naturais ou sintéticos.

Bastões pós-barba

Os bastões pós-barba são produzidos a partir de estearato de sódio, contendo altas proporções de álcool ou propilenoglicol. São semelhantes aos bastões desodorantes.

Bastões hemostáticos

Os bastões hemostáticos são produzidos para interromper o sangramento das feridas induzidas pelo barbear. São comercializados como bloco ou como lápis/bastões de amônia anti-sangramento.

A pedra-ume (sulfato de potássio alumínio) vem na forma de pequenos cones ou bastões envolvidos em um papel especial. É usada pura, por meio de fricção leve sobre a pele. O alume presente na pedra é um adstringente poderoso. Contrai os poros da pele e atua sobre terminações nervosas, reduzindo a sensação de irritação, sendo também usado como desodorante. Os cristais de alume de amônio frequentemente são sintéticos, mas também podem ser encontrados na natureza. Todos esses produtos apresentam um pH muito baixo, perto de 3, e podem causar ressecamento e irritação da pele.

■ Esfregação e agentes esfoliantes

Os homens adotaram o esfregar da face e do corpo, pois consideram-no um hábito muito masculino. Portanto, os produtos esfoliantes atendem bem a este desejo; formulados com agentes de limpeza, contêm microesferas naturais ou sintéticas em número e tamanho variáveis, tendo por intenção proporcionar limpeza profunda e nível maior de esfoliação. Com frequência, os produtos são para o rosto, com o uso simples e rápido, facilitando inclusive a liberação de pelos encravados. Ao usar esses esfoliantes abrasivos, deve-se ter cuidado para não deixar partículas entrarem no olho, já que podem provocar abrasão da córnea.

Os esfoliantes podem ser encontrados em forma de géis, géis-cremes, géis para banho, espumas ou cremes. As partículas naturais derivam de sementes de muitas frutas, grãos de cascas de nozes e sândalo. Esfoliantes sintéticos incluem pérolas de polietileno ou propileno – pequenas pérolas são recomendadas para a face e as maiores para o corpo. A Tabela 63.8 relaciona os “ingredientes ativos” comumente utilizados na esfoliação mecânica.

Os produtos para esfoliação química atuam como agentes de *micropeeling*, porém têm a desvantagem de irritar a pele quando a aplicação é muito frequente. As concentrações variam e, em geral, não devem exceder 5%, embora muitas vezes não haja número na formulação. Os produtos que almejam o *status* cosmecêutico tendem a ser comercializados em concentrações mais fortes. Os principais ingredientes são queratolíticos (ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos de frutas) ou enzimas derivadas de extratos vegetais (extrato de mamão papaia, extrato de figueira-da-índia etc.).

■ Desodorante e antiperspirante

Os homens em geral aderem à eficácia desses produtos. Os produtos para homens são basicamente os mesmos para as mulheres, diferindo apenas na fragrância. Seu veículo inclui água, álcool ou propilenoglicol, ésteres graxos sintéticos,

Tabela 63.8 Ingredientes comuns presentes nos produtos para esfoliação masculina.

Pó de semente de damasco, pêssego, maçã	Microcristais de carbonato de cálcio
Pó da casca do grão de arroz	Microcristais de óxido de alumínio
Pó de sândalo	Pó de pérolas
Pó de amêndoa, noz, coco	Pó de mármore
Pérolas de cera de jojoba	Cristais de cloreto de sódio (esfoliante de sal)
Pérolas de polietileno	

espessantes, antissépticos (mais comumente o triclosana). Os aerossóis também contêm propelentes (propano ou butano) e lubrificantes adicionais, para evitar entupimento das válvulas pelos sais de alumínio.

■ Produtos para o cabelo

A composição do veículo para xampu masculino não difere muito do feminino. Em geral concentram-se no conceito “2 em 1” – “xampu/condicionador”, mas também “cabelo/corpo”. Os produtos são formulados com surfactantes suaves, tendo em vista o uso diário frequente e minimizando a irritação. São suficientemente fluidos para serem espalhados pelo corpo.

Spray, máscara e pomadas para o cabelo para homens são adaptados para cabelo curto e, em geral, são bem apreciados pelos consumidores.

Os produtos com o objetivo de aportar ingredientes ativos para alopecia (minoxidil etc.) podem ser compostos com o uso de soluções voláteis (p. ex., álcool em propilenoglicol), prevenindo que o produto escorra sobre a face. As espumas também se tornaram bastante populares. Além de facilitarem a aplicação, promovem inclusive efeito imediato de firmeza/acréscimo de volume ao cabelo, o que transmite a impressão de que o produto tem ação rápida.

■ Umectantes corporais

Os hidratantes corporais são o tipo mais bem aceito de produtos pelos homens, especialmente quando envelhecem. De fato, com o envelhecimento, a pele torna-se cada vez mais ressecada, provocando desconforto devido a prurido e descamação, que exigem tratamento. Os leites corporais clássicos são bastante eficazes, conferindo resultados muito bons. Entretanto, o homem mais refinado preferirá as “fórmulas premium” de marca conhecida com distribuição seletiva (não vendidas no varejo). Os ingredientes ativos são os mesmos dos relacionados para a face.

► Acondicionamento e estratégias de comercialização de cosmecêuticos masculinos

“A propaganda é uma força amoral como a eletricidade, que não apenas ilumina, mas também eletrocuta. Seu valor para a civilização depende do modo como é empregada.” J. Walter Thompson

Compreender a demanda e o comportamento de consumo é um aspecto essencial do negócio orientado pelos serviços.

Decidimos nos concentrar nas necessidades fisiológicas e anatômicas ao abordar cosmecêuticos para homens, partindo de hipóteses clínicas, ou seja, tentando proporcionar tratamentos eficazes com base em fatores biologicamente relevantes. Não obstante, considerando as diferenças de gênero na estrutura da pele, a bioquímica e a funcionalidade devem ser exploradas sob um ponto de vista puramente científico; a necessidade imperativa para homens usarem produtos cosmecêuticos específicos é predominantemente um fenômeno social.

Aceita-se em geral que até a década de 1970, a demanda para produtos cosméticos masculinos era quase nenhuma, já que nem os homens nem o mercado estavam prontos para absorver a inovação. A indústria dos cuidados com a pele aumentou o desenvolvimento e a diversificação de produtos, tendo o homem como alvo durante a década de 1980, com foco especial nas rotinas do barbear. A proliferação das revistas de saúde e estilo para homens na década de 1990 aumentou a possibilidade de se orientar e ativar as forças sociais necessárias para o consumo de massa de produtos especificamente masculinos. Estima-se que o uso de hidratante facial masculino tenha aumentado em cinco vezes entre 1990 e 2001, alcançando um aumento de 21% nesse ano. Espera-se que um em cada dois homens venha a usar um hidratante facial até 2015. A aceitação de cosmecêuticos provavelmente seguirá a mesma curva, ou talvez até mesmo seja mais atraente, se os ingredientes ativos forem associados a filtros solares, já que antioxidantes estão sendo percebidos cada vez mais não apenas como cosméticos, mas também como produtos clinicamente úteis para diminuir o câncer de pele, uma questão relevante em homens mais velhos.

De 2002 a 2008, o mercado de produtos masculinos para a pele cresceu 42% (na Europa Ocidental, 40%; na Ásia, 19% e nos EUA, 14%). Enquanto na Turquia o sabão é praticamente o único produto de cuidados cutâneos usado por homens, dados mostram que, na China, 75% dos homens usam um hidratante diariamente (comparados com 20% na Europa).

É provável que os benefícios percebidos ocasionalmente sejam a melhor explicação para o aumento da demanda de cosmecêuticos por homens mais jovens. Uma pesquisa realizada em junho de 2010 por revistas leigas norte-americanas, com 1.000 homens e 1.000 mulheres, revelou que a diferença no tempo distendido para se aprontar no banheiro é de apenas 7 min entre os dois gêneros. Também relatou que os homens usavam em média 11 produtos, 5 a menos do que as mulheres. Além disso, 72% dos homens concordaram com a assertiva: “sentiam-se mais pressionados sobre os cuidados com a aparência do que 10 anos atrás”.

Durante a última década, a metrossexualidade ganhou simpatia entre os jovens dos centros urbanos. Para definir metrossexual, descrevemos um homem com forte senso estético, desejoso de despendar tempo e dinheiro significativos para melhorar sua aparência. O metrossexual em geral não se importa se os produtos são comercializados para mulheres, pois seu maior interesse consiste em ter bom aspecto, empregando produtos percebidos como eficazes, sejam quais forem. O mercado objetiva esse grupo em especial, porque, com a influência das revistas, seu comportamento de compra acompanha as novas propostas. Ele é evolucionário sem um complexo de masculinidade.

Não obstante, a maioria dos homens de hoje considera o termo metrossexual ofensivo e antiquado. Sentem-se confortáveis com a prática de tratar da pele, considerando isso como

uma tarefa necessária, que não desafia sua masculinidade. A definição em voga do homem ocidental moderno é *übersexual*. O *übersexual* é varonil, porém sensível aos outros, tendo desenvolvido um determinado estilo de vida. O termo define os “novos” maridos e “novos” pais, sofisticados e hedonísticos. Os *übersexuais* são tentados pelos produtos específicos para uma atividade em particular, em geral o esporte. Demandam também cosmecêuticos especialmente fabricados para a pele masculina.

Um terceiro estereótipo de consumidor masculino de produtos cosméticos é o retrossexual. Ele é o oposto do metrossexual, muito tradicional, ultramasculino. Os retrossexuais são mais bem representados pelo homem que se aproxima da aposentadoria, o qual quer cuidar de sua aparência para eficiência dos negócios. Ele prefere marcas tradicionais, mais ou menos limitadas ao barbear e à higiene. Além disso, até recentemente, a atividade sexual de homens mais velhos frequentemente era limitada por fatores orgânicos, mas, com o recente advento de fármacos como o Viagra® para a disfunção sexual, aumentou a competição sexual entre homens mais velhos e mais novos. Isso pode induzir a alterações em hábitos de consumo dos retrossexuais.

Independentemente da classificação anterior, os homens homossexuais são consumidores vorazes de produtos que prometem melhora estética, mas não estão necessariamente interessados no mesmo estilo de vida de homens heterossexuais (p. ex., praticar esporte). As estratégias de comercialização cujo alvo são nichos específicos precisam considerar suas idiossincrasias, a fim de comunicar-se com eles de modo bem-sucedido.

Conforme observado, todos os grupos citados são alvos fáceis para produtos cosmecêuticos. No entanto, os homens em geral são propensos a comprar um determinado produto com base na sua eficácia comprovada por testes objetivos. O desafio futuro para a indústria dos cuidados com a pele pode não ser mais estimular os homens a usar cosmecêuticos; em vez disso, parece difícil assegurar que tais produtos especificamente com foco na pele masculina de fato dedicam-se às especificidades biossociais do homem.

A oferta de dermocosméticos aumenta de modo significativo. No mercado competitivo, compreender os desejos do consumidor é uma exigência para assegurar o sucesso das vendas. Os produtos são fabricados não apenas para responder às necessidades da pele do homem especificamente, mas também devem ser tentadores aos instintos masculinos. Tratamentos específicos, *showrooms* especiais, orientação médica individual, propaganda constante na mídia e distribuição de amostras cuidadosamente planejada permitem que o novo homem encontre respostas às suas preocupações crescentes com a pele. O desejo de consumir cosmecêuticos tornou-se significativamente legítimo.

As demandas cosméticas masculinas apontam quatro direções principais:

- Expertise: os homens acreditarão que um produto funciona quando proporcionar resultados mais rápidos, confirmados por pesquisa técnica. O desempenho e a segurança devem ser demonstrados por testes.
- Escolha de vida natural e bem-estar: parece que os consumidores estão sensíveis à noção dos benefícios da “saúde natural” associados ao prazer. Isso explica o sucesso de *spas* e produtos com o rótulo de “orgânicos”, com base em agentes marinhos, extratos botânicos e óleos essenciais.

- **Esporte:** qualquer coisa que possa ser útil ou prazerosa durante a prática do esporte favorito, ou após atividade física, é válida. Os homens aceitam produtos esportivos específicos, mesmo se a forma ou a textura não lhes parecer familiar. Lenços umedecidos, simples e práticos, são descartados após o uso, tornando-se, portanto, cada vez mais populares.
- **Produtos inovadores e lúdicos:** o uso de produtos de camuflagem pode ser estimulado se sairmos do conceito de “maquiagem”, concentrando-nos nos avanços tecnológicos, como ação de autobronzeamento – mesmo se um produto possuir corante e imediatamente funcionar como base ou corretivo. Além disso, experiências sensoriais positivas e lúdicas durante a aplicação de um produto fortalecem sua aceitação.

As abordagens de aplicação do produto para homens concentram-se no pragmatismo. Os produtos devem ser *simples* para uso, de ação *rápida* e *eficiente*. Em geral, os produtos devem ser multifuncionais. A fragrância deve ser discreta e não alterar o odor corporal.

As estratégias de comercialização mais aceitas são:

- **Conceito antifadiga:** de fato, 37% dos homens consideram a fadiga uma ameaça à pele, em geral associada a queixas de pálpebras inchadas, olheiras ou bolsas nos olhos.
- **Promessa de juventude:** considerada válida pelos usuários, se apoiada por testes dermatológicos ou testes de percepção dos consumidores.
- **Expressão do conceito de “boa aparência”:** conseguir uma pele bronzeada e uniforme parece ideal e está se tornando o novo padrão para a beleza masculina.
- **Versatilidade:** produtos de múltipla ação para a pele, como um bálsamo pós-barba “5 em 1” (corretivo, antirrugas, redutor e brilho, firmador e retesador) ou creme para as mãos “3 em 1”, com promessa de reparação cutânea, com ações adicionais “nutritivas” e protetoras.
- **Dupla ação pele/cabelo:** em geral, um produto de higiene (gel para banho, xampu “2 em 1” ou agente de limpeza em gel/creme de barbear) ou de cuidados (antes de barbear e antirrugas).
- **Conceito de regeneração celular:** bastante técnico, apoiado por testes em cultura de células e justificado pela presença de substâncias conhecidas por sua atividade biológica.

Antigamente, os produtos para os cuidados da pele do homem frequentemente eram comprados pelas mulheres. Isso tem mudado – os homens cada vez mais compram seus próprios produtos. Quarenta e nove por cento dos homens compram seus produtos para barbearem-se, conforme a seguinte distribuição: 42% desodorantes, 39% hidratantes, 36% produtos para o cabelo, 35% xampus e 31% limpadores faciais.

Atualmente, os rótulos e os comerciais têm por alvo atrair diretamente a atenção masculina. A intenção consiste em convencer os homens de que o agente cosmeceútico ou veículo dentro da embalagem satisfaz suas necessidades específicas. As estratégias de *marketing* de um cosmeceútico *for man* terão maior probabilidade de sucesso se associarmos sua comunicação visual com poder, desempenho e precisão. A embalagem deve ser simples, compacta e se diferenciar claramente das femininas (frasco sem rolha, clique de abertura, dosagem precisa). Todas as pesquisas mostram que os homens querem apresentações simples e práticas, não volumosas, que não sejam exageradamente grandes com relação ao conteúdo. Entretanto,

a escolha da cor da embalagem é contraditória – preto parece antiquado e comum demais, e branco pode conferir uma condição abertamente médica. As matizes metalizadas estiveram em voga durante um longo período, mas a indústria está sempre procurando uma embalagem mais original. Marcas de distribuição mais seletivas e caras atraem *designers* sofisticados e tentam brincar com as tendências de atrair usuários do sexo masculino.

Os médicos e os outros profissionais especializados em cuidados com a pele também desempenham um papel importante na adaptação dos produtos disponíveis e no desenvolvimento de novos, a fim de efetivamente beneficiar os homens.

► Tendências futuras dos cosmeceúticos para a pele do homem

O interesse dos homens nos produtos cosméticos está crescendo, conforme demonstrado pelo maior número de cirurgias plásticas e no gasto maior com produtos antienvhecimento. A crescente fatia de mercado oferece oportunidades para o desenvolvimento de alvos mais específicos para cosmeceúticos, adaptando produtos para grupos etários e origens étnicas.

Durante a última década, os cosmeceúticos orais tornaram-se bastante populares entre as mulheres. Em geral, são uma associação entre antioxidantes e substâncias botânicas para agirem, ou alegadamente prevenirem, características cutâneas indesejáveis, como celulite, flacidez, fragilidade de cabelos e unhas, lesão pelo sol. Contudo, conforme visto anteriormente, a pele do homem tende a ser mais vulnerável à radiação UV e, por isso, o desenvolvimento de misturas de antioxidantes orais voltadas para homens parece atraente. Essas formulações já são usadas comumente por atletas e também podem ser comercializadas com substâncias vegetais com o potencial de prevenir adicionalmente o dano pela UV, como *Polipodium leucotomos* (um tipo de samambaia) e carotenoides. Também podem ser associadas a plantas atualmente aprovadas como suplemento alimentar, mostrando suposta atividade na prevenção da alopecia androgenética ou diminuindo a produção excessiva de sebo.

A reposição hormonal de androgênios é uma prática crescente entre homens a partir dos 45 anos de idade. Pode ser necessária à adaptação dos produtos masculinos para a pele sob a exposição hormonal crescente na abordagem desses indivíduos.

Produtos orgânicos também se tornaram bastante populares. Cosmeceúticos rotulados como orgânicos, em geral, não contêm parabenos, nem fragrância sintética, tampouco ftalatos, fenoxietanol, conservantes tóxicos, aditivos coloridos, polietilenglicol e derivados do petróleo. Organizações não governamentais, como o *Greenpeace*, nos movimentos em defesa dos animais, têm sido ativos na promoção de produtos “naturais”, “não testados em animais”. Existe uma demanda crescente para tais produtos, independentemente do gênero. É importante, contudo, educar a população no sentido de os produtos naturais poderem ser alergênicos, e também mais difíceis de serem padronizados, como no caso do própolis ou de extratos botânicos.

As necessidades da pele do homem variam de acordo com as características étnicas. Compreender tais diferenças permite o desenvolvimento de produtos que tenham por alvo homens de grupos étnicos específicos.

Produtos tópicos que supostamente reduzem gordura localizada também estão sendo procurados frequentemente por homens. Adaptar produtos atualmente vendidos para mulheres tem potencial significativo de comercialização. Entretanto, a eficácia desses produtos ainda é controversa.

Moléculas derivadas de peptídios ou de nanotecnologia são ingredientes ativos promissores em cosméticos. Desenvolver ou adaptar novas moléculas para as necessidades dos homens resulta em produtos atraentes e específicos para o novo gênero.

► Conclusão

Compreender as diferenças orgânicas e comportamentais ligadas ao gênero é essencial na abordagem das necessidades específicas da pele masculina e na formulação de soluções adequadas para as preocupações cosméticas do homem. Dados atuais sugerem que deve ser dada atenção especial ao aumento da suscetibilidade masculina à fotoagressão, fragilidade da epiderme e a alterações da unidade pilosebácea induzida por androgênio.

O barbear-se oferece uma oportunidade excelente para a aplicação de cosméticos em homens; os ativos existentes já usados por mulheres podem ser adaptados para cremes de barbear e pós-barba, facilitando o uso. Os produtos que comprovadamente modificam a curva do envelhecimento podem ser incorporados com facilidade nas rotinas do barbear-se – o que inclui filtros solares, retinoides e antioxidantes potentes (p. ex., vitaminas C e E, ácido ferúlico, selênio e polifenóis). Estudos tratam das ações superiores da cafeína na pele masculina com relação à melhora da perda de água transepidérmica, em comparação com as mulheres. É desejável a reprodução desses achados por outros grupos, antes de se considerar a cafeína um ingrediente cosmético melhor para produtos masculinos. As tendências de pesquisa sugerem outros ingredientes ativos, afirmando evidências científicas para a especificidade masculina que surgirá no futuro próximo.

Para os produtos remanescentes, as distinções atuais dos femininos em geral limitam-se à textura ou fragrância do veículo. Anunciar e acondicionar se tornaram forças essenciais, impulsionando a venda dos produtos rotulados como “para homens”. Avanços tecnológicos talvez ajudem a mudar este cenário – produzindo cosméticos que efetivamente sejam superiores quando utilizados por gênero específico. Os clínicos e os profissionais de saúde associados estão em uma posição especialmente boa para ajudar os homens e as mulheres a envelhecerem, mas mantendo um aspecto saudável e atraente. Os produtos cosméticos podem ser associados a procedimentos dermatológicos como *peelings*, *lasers* e produtos injetáveis, prolongando seus efeitos.

A indústria dos cuidados com a pele tem uma posição única – as empresas podem criar e comercializar produtos que conhecidamente influenciam a estrutura e a função da pele, com pouca regulamentação. O aumento da competição e da demanda do consumidor pela eficácia tende a selecionar melhores produtos; por outro lado, a crença cega na novidade, reforçada por campanhas de *marketing* bem orquestradas, somada a conflitos importantes de interesse com origem nos formadores de opinião, fomenta o lançamento de produtos não superiores a placebo.

O uso de cosmético é guiado essencialmente pelo desejo de melhorar a aparência pessoal. Cuidar do aspecto de si próprio, além de ser uma evolução social, tornou-se um imperativo pessoal tanto para homens quanto para mulheres. O futuro da cosmética para homens é brilhante e estimulante. Os homens também têm esperança em um pote!

► Bibliografia

- Akiyama T *et al.* Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987; 262: 5592-5595.
- Alster T, West TB. Effect of vitamin C on postoperative CO2 laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg.* 1998; 24: 331-334.
- Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 428-430.
- Atiba A *et al.* Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor- β and fibroblast growth factor production. *Am J Surg.* 2011; 201(6): 809-18.
- Azzi A *et al.* Specific cellular responses to alpha-tocopherol. *J Nutr.* 2000; 131: 369-375.
- Baumann LS. Cosmeceutical critique: Pomegranate. *Skin and Allergy News.* 1994; 42.
- Beijersbergen van Hanegouwe GMJ *et al.* Hydrolysis of RRR-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E acetate) in the skin and its UV protecting activity (an *in vivo* study with the rat). *J Photochem Photobiol B Biol.* 1995; 29: 4551.
- Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoaging of facial skin. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 841-849.
- Berton TR *et al.* The effect of vitamin E acetate on ultraviolet-induced mouse skin carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 1998; 23: 175-184.
- Bhawan J *et al.* Histologic evaluation of the long-term effects of tretinoin on photoaged skin. *J Dermatol Sci.* 1996; 11: 177-182.
- Biewenga GP *et al.* The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol.* 1997; 29: 315-331.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 435-445.
- Bissett D *et al.* Protective effect of a topically applied antioxidant plus an anti-inflammatory agent against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *J Soc Cosmet Chem.* 1998; 43: 85-92.
- Bissett DL *et al.* Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990; 7: 56-62.
- Blom I, Hornmark A-M. Topical treatment with sulfur 10% for rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64: 658-659.
- Borek C *et al.* Selenium and vitamin E inhibit radiogenic and chemically induced transformation *in vitro* via different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci.* 1986; 83: 1490-1494.
- Brandenberger AW *et al.* Tissue distribution of estrogen receptors alpha (er-alpha) and beta(er-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3509-3512.
- Brandner JM *et al.* Caffeine improves barrier function in male skin. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28: 343-347.
- Burke KE. Method for the prevention and reversal of the extrinsic aging of the skin by transdermal application of selenamino acids and compositions therefore. US Patent no. 5,330,757; 1994.
- Burke KE *et al.* The effect of topical L-selenomethionine on minimal erythema dose of ultraviolet irradiation in humans. *Photoderm Photoimmun Photomed.* 1992; 9: 52-57.
- Burke KE *et al.* The effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. *Nutr Cancer.* 2000; 38: 87-97.
- Burke KE *et al.* The effects of topical L-selenomethionine with topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. *J Am Acad Derm.* 2003; 49: 458-472.
- Burke KE, Combs GF, Gross EG *et al.* The effects of topical and oral L-selenomethionine on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Cancer.* 1992; 17: 123-137.
- Burke KE, Graham GF. Tretinoin for photoaging skin: North Carolina vs. New York. *JAMA.* 1988; 260: 3130.
- Burton GW *et al.* Human plasma and tissue-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 669-684.

- Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993; 71: 725-731.
- Chen W *et al*. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002; 199: 992-1007.
- Chung JH *et al*. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 507-512.
- Clark LC *et al*. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J Am Med Assoc*. 1986; 276: 1057-1063.
- Clark LC *et al*. Plasma selenium and skin neoplasms: A case-control study. *Nutr Cancer*. 1984; 6: 13-21.
- Clucas A *et al*. Adapalene 0.1% gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: S116-118.
- Combs Jr. GF. Selenium. In: Micozzi MS, Moon TE (eds). *Nutrition and cancer prevention*. New York: Dekker; 1989, p. 389-420.
- Cook-Bolden F, Barba A, Halder R *et al*. Twice-daily applications of benzoyl peroxide 5%/dindamycin 1% gel *versus* vehicle in the treatment of pseudo-folliculitis barbae. *Cutis*. 2004; 73: 18-24.
- Corrazza M *et al*. Surfactants, skin cleansing protagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 1-6.
- Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am College Nutr*. 2001; 20: 591-598.
- Creidi P *et al*. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 960-965.
- Cummins LM, Kimuka ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1971; 20: 89-96.
- Dao H Jr, Kazin RA. Gender differences in skin: A review of the literature. *Gend Med*. 2007; 4: 308-328.
- Darr D *et al*. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 247-253.
- Davidson JM *et al*. Ascorbate differentially regulates elastin and collagen biosynthesis in vascular smooth muscle cells and skin fibroblasts by pretranslational mechanisms. *J Biol Chem*. 1997; 272: 345-352.
- Davis CS, Perez R. Cosmeceutical and natural products: Wound healing. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 502-506.
- De Chauliac, I. Les marques de cosmétique à la conquête des hommes. *Action commerciale* N° 250; 25 /02/2005.
- Deflandre A *et al*, inventors; L'Oreal, assignee. Photostable cosmetic composition containing a UV-A screen and a UV-B screen and a process for stabilizing the UV-A screen with the UV-B screen. US patent US 5605680. 1997.
- Detre CM, Chilek KD. Exfoliants, moisturizers, and more: AHAs, BHAs, and PHAs. In: Draeos ZD, Dover JS, Alan M. *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009, p. 111-119.
- Devaraj S *et al*. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids*. 2002; 37: 931-934.
- Diffey BL. Sun protection with clothing. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 449-451.
- Ditre CM *et al*. Effects of AHAs on photoaged skin: A pilot clinical, histological and ultra-structural study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 187-195.
- Donahue K. Do you get Flack for taking too long to get ready? Allure, the beauty expert. 2010. Disponível em: <http://www.allure.com/beauty-trends/blogs/daily-beauty-reporter/2010/07/dp-you-get-flack-for-getting-r.html>. Acesso em 20/09/2011.
- Draeos ZD. Cosmeceuticals: Undefined, unclassified, and unregulated. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 431-434.
- Dreher F *et al*. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: A human study *in vivo*. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 332-339.
- Dudonné S *et al*. Phenolic composition and antioxidant properties of poplar bud (*Populus nigra*) extract: Individual antioxidant contribution of phenolics and transcriptional effect on skin aging. *J Agric Food Chem* 2011; 59(9):4257-36.
- Eldenti R. Transepidermal water loss study with copherol F-1300 (natural source alpha-tocopherol). *Xienta Institute for Skin Research*. 1987.
- Epstein H. Cosmeceutical vehicles. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 453-460.
- Eucerin Q10 Anti-Wrinkle Sensitive Skin Crème. From Wrinkle Reduction Study. In: Eucerin Q10 Product Compendium 2003. Wilton, CT: Beiersdorf Inc. p 11.
- Farris PK. Cosmeceuticals: A review of the science behind the claims. *Cosmetic Dermatol*. 2003; 16: 59-70.
- Farris PK. Topical vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatological conditions. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 814-818.
- Fields K *et al*. Bioactive peptides: Signaling the future. *J Cosmt Derm*. 2009; 8: 8-13.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SE. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1419-1428.
- Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002; 28: 231-236.
- Forestier S. Rationale for sunscreen development. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: S133-38.
- Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by d- α -tocopherol and L-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25: 1006-1012.
- Gensler H, Magdaleno M. Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Cancer*. 1991; 15: 97-106.
- Gensler HL *et al*. Importance of the form of topical vitamin E for prevention of photocarcinogenesis. *Nutr Cancer*. 1996; 26: 183-191.
- Gerrish K, Gensler H. Prevention of photocarcinogenesis by dietary vitamin E. *Nutr Cancer*. 1993; 19: 125-133.
- Giacomoni PU, Mammone T, Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci*. 2009; 55: 144-149.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2003; 11: 219-227.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2003; 11: 219-227.
- Green B, Briden ME. PHAs and bionic acids: next generation hydroxy acids. In: Draeos ZD, Dover JS, Alan M. *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009; p. 209-215.
- Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clinics in Dermatology*. 2009; 27: 495-501.
- Green C *et al*. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photaging. *Clin Exp Dermatol*. 1996; 23: 162-167.
- Grimes PE *et al*. The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis*. 2004; 73: 3-13.
- Hart M. Vitamin E: A contact sensitizer. *Schoch Lett*. 1990; 40: 48.
- Haywood R, Wardman P, Sanders R *et al*. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: Implications for skin aging and melanoma? *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 862-868.
- Hermann M. Salicylic acid: An old dog, new tricks, and staphylococyl disease. *J Clin Invest*. 2003; 112: 149-151.
- Hilaire-Saurat J, Didjerjean I, Masgrau E. Topical retinaldehyde on human skin: Biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994; 103: 770-774.
- Hoppe U *et al*. Coenzyme Q10 a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors*. 1999; 9: 371-378.
- Humbert PG *et al*. Topical ascorbic acid in photoaged skin. Clinical topographical and ultrastructural evaluation: Double-blind study vs. placebo. *Experiment Dermatol*. 2003; 12: 237-244.
- Ichihashi M *et al*. The inhibitory effect of DL-alpha-tocopheryl ferulate in lecithin on melanogenesis. *Anticancer Res*. 1999; 19: 3769-3774.
- Jung K *et al*. UV-generated free radicals (FR) in skin: Their prevention by sunscreens and their induction by self-tanning agents. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2008; 69: 1423-1428.
- Kafi R *et al*. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (Retinol). *Arch Dermatol*. 2007; 43: 606-612.
- Kameyama K *et al*. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 29-33.
- Kang S *et al*. A multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel comparison of 0.01%, 0.025%, 0.05%, and 0.1% tazarotene creams with 0.05% tretinoin emollient cream applied once daily for 24 weeks. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1597-1694.
- Kasai K *et al*. Effects of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate extract on ultraviolet-induced pigmentation in human skin. *J Nutr Sci Vitamin*. 2006; 52: 383-386.
- Katiyar SK *et al*. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 556-566.
- Keller KL. Uses of vitamins A C E and related compound in dermatology: A review. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 611-625.
- Kiguchi K *et al*. Genestein-induced cell differentiation and protein-linked DNA strand breakage in human melanoma cells. *Cancer Commun*. 1990; 2: 271-278.
- Kim Y, Capel B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: A new perspective on an old problem. *Dev Dyn*. 2006; 235: 2292-2300.
- Kivirikko KI, Myllyla R. Post-translational processing of procollagens. *Ann NY Acad Sci*. 1985; 460: 187-201.
- Kligman AM, Dogadkina D, Lauker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 39: 25-33.
- Kligman AM *et al*. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15: 836-859.

- Koo S-W *et al.* Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *Brit J Dermatol.* 2007; 156: 957-964.
- Korasani G *et al.* Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: A randomized controlled study. *Surg Today.* 2009; 39: 587-591.
- Lawrence N. Comparing AHA products. In: Moy R, Luftman D, Kakita L. *Glycolic acid peels.* New York: Dekker; 2002, p. 1-14.
- Lee MS *et al.* A newly synthesized photostable retinol derivative (retinyl N-formyl aspartamate) for photodamaged skin: Profilometric evaluation of 24-week study. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 55: 220-224.
- Levine M *et al.* A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 9842-9846.
- Lim H *et al.* Effects of anti-inflammatory biflavonoid, ginkgetin, on chronic skin inflammation. *Biol Pharmaceutical Bull.* 2006; 29: 1046-1049.
- Lin FH *et al.* Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 826-832.
- Lin J *et al.* UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and E. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 866-874.
- Lintner K *et al.* Cosmeceuticals and active ingredients. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 461-468.
- Lowe N *et al.* Tazarotene 0.1% cream versus tretinoin 0.05% emollient cream in the treatment of photodamaged facial skin: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *J Cosmet Laser Ther.* 2004; 6: 79-85.
- Lupo M, Cole A. Cosmeceutical peptides. *Derm Therapy.* 2007; 20: 343-349.
- Maeda K, Fukuda M. Arbutin: Mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 276: 765-769.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Androgens and ageing of the skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16: 240-245.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatol.* 2009; 27: 469-474.
- Marenus K *et al.* The use of antioxidants in providing protection from chronic suberythematous UV-B exposure. 16th IFSCC Conference. 1990: 24-34.
- Markiewicz *et al.* Distinct effects of gonadectomy in male and female mice on collagen fibrillogenesis in the skin. *J Dermatol Sci.* 2007; 47: 217-226.
- Martini MC. Cosmétique masculine. *Tec & Doc Lavoisier.* Paris; 2009.
- Mayer P *et al.* The effects of vitamin E on the skin. *Cosmet Toiletries.* 1993; 108: 99-109.
- Menon LG *et al.* Effect of isoflavones genistein and daidzein in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F-10 melanoma cells. *Nutr Cancer.* 1998; 30: 74-77.
- Messina M *et al.* Soy intake and cancer risk: A review of the *in vitro* and *in vivo* data. *Nutr Cancer.* 1994; 21: 113-131.
- Morris DB. Postmodern pain. In: Siebers T. *Heterotopia – postmodern utopia and the body politic.* The University of Michigan Press; 1994, p. 150-173.
- Münstedt K, Kalder M. Contact allergy in propolis in beekeepers. *Allergology Immunopathology.* 2009; 37: 298-301.
- Newburger A. Cosmeceuticals: Myths and misconceptions. *Clin Dermatol.* 2009; 27: 446-452.
- Nishikimi M *et al.* Cloning and chromosomal mapping of the human non-functional gene for L-glucono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem.* 1994; 269: 13685-13688.
- Nishioka K *et al.* Pyconogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res.* 2007; 30: 775-780.
- Nusgens BV *et al.* Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 853-859.
- Pepping J. Milk thistle: *Silybum marianum.* *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 1195-1197.
- Perricone N. Topical vitamin C ester (ascorbyl palmitate). *J Germ Derm.* 1997; 5: 162-170.
- Phillips CL *et al.* Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1994; 103: 228-232.
- Phillips TJ *et al.* Tazarotene cream photodamage clinical study group. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage: A 12-month multicenter, randomized trial. *Arch of Dermatol.* 2002; 138: 1486-1493.
- Pinnell SR *et al.* Alpha lipoic acid is ineffective as a topical photoprotectant of skin. Poster presentation, 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, DC. 2004.
- Pinnell SR *et al.* Topical L-ascorbic acid: Percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 137-142.
- Pinnell SR, Fairhurst D, Gillies R *et al.* Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 309-314.
- Podda M *et al.* Activity of alpha-lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Current Prob Dermatol.* 2001; 29: 43-51.
- Podda M *et al.* Alpha-lipoic antioxidant properties and effects on skin. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G. *Lipoic acid in health and disease.* New Iorque: Dekker; 1997, p. 163-180.
- Podda M *et al.* Simultaneous determination of tissue tocopherols, tocotrienols, ubiquinolins, and ubiquinones. *J Lipid Res.* 1996; 37: 893-901.
- Podda M, Grundmann-Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin aging. *Clinical and Experiment Dermatol.* 2001; 26: 578-582.
- Potokar M *et al.* Effectiveness of vitamin E protecting against UV light – comparative testing of the natural tocopherols on the skin of the hairless mouse. *Fat Sci Technol.* 1990; 92: 406-410.
- Ragman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000; 356: 233-241.
- Ranjith-kumar CT *et al.* Green tea catechin, epigallocatechin gallate, suppresses signaling by the dsRNA innate immune receptor RIG-I. *Plos One.* 2010; 5: e12878.
- Record IR *et al.* The Influence of topical and systemic vitamin E on ultraviolet light-induced skin damage in hairless mice. *Nutr Cancer.* 1991; 16: 219-225.
- Riciarelli R *et al.* Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27: 729-737.
- Roscher NM *et al.* Photodecomposition of several compounds commonly used as sunscreen agents. *J Photochem Photobiol A.* 1994; 80: 417-421.
- Rosenfield RL *et al.* Mechanisms of androgen induction of sebocytes differentiation. *Dermatology.* 1998; 196: 43-46.
- Roshchupkin DI *et al.* Inhibition of ultraviolet light-induced erythema by antioxidants. *Arch Dermatol Res.* 1979; 266: 91-94.
- Saija A *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of caffeic and ferrulic acids as topical photoprotective agents. *Internat J Pharma.* 2000; 1999: 39-47.
- Saperstein H *et al.* Topical vitamin E as a cause of erythema multiforme-like eruption. *Arch Dermatol.* 1984; 120: 906-908.
- Saunders DN *et al.* The treatment of rosacea: The safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. *J Dermatol Treat.* 1997; 8: 79-85.
- Schönlau F. The cosmetic Pycnogenol. *J Appl Cosmetol.* 2002; 20: 241-246.
- Schott E *et al.* Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon- α -based therapy. *J Viral hep.* 2008; 15: 71-78.
- Shindo Y *et al.* Dose response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J Invest Dermatol.* 1994; 23: 470-475.
- Shyong EQ *et al.* Effects of the isoflavone (genistein) on psoralen plus ultraviolet A radiation (PUVA)-induced photodamage. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 317-321.
- Stadtman TC. Mammalian selenoenzymes. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 894: 399-402.
- Stocker R. Coenzyme Q10. The Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center Online. 2003. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/>. Acesso em: 20/09/2011.
- Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs.* 2005; 65: 1061-1072.
- Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances types I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1996; 11: 250-253.
- Tanaka S *et al.* The extract of Japanese soybean, Kurosengoku activates the production of IL-12 and IFN- γ by DC or NK1.1(+) cells in a TLR4- and TLR2-dependent manner. *Cell Immunol.* 2011; 266: 135-142.
- Tham DM. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2223-2225.
- Thiele JJ. Oxidative targets in the stratum corneum: A new basis for antioxidative strategies. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001; 14: 87-91.
- Thiele JJ *et al.* Cosmeceuticals vitamins: Vitamin E. In: Draeos ZD. *Cosmeceuticals.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 47-54.
- Thiele JJ *et al.* *In vivo* exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23: 85-91.
- Tralkovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125: 1091-1098.
- Trevithick J *et al.* Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 296: 575-582.

- Uchida Y *et al.* Vitamin C stimulates sphingolipid production and markers of barrier formation in submerged human keratinocyte cultures. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 1307-1313.
- Van Scott EJ, Ditre CM, Yu RJ. Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol.* 1996; 14: 217-226.
- Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinization with the alpha-hydroxy acids and related compounds. *Arch Dermatol.* 1974; 110: 586-590.
- Wang Z *et al.* Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency, preventable by all-trans retinoic acid pre-treatment. *Nat Med.* 1999; 5: 418-422.
- Weber S, Ford K. Male skin care needs. *Facial Plast Surg Clin Am.* 2008; 16: 337-344.
- Wei H *et al.* Inhibitory effect of genistein on a tumor promoter-induced c-fos and c-jun expression in mouse skin. *Oncol Rep.* 1996; 3: 125-128.
- Wei H *et al.* The isoflavone genistein: A new agent in dermatology? *Cosmet Derm.* 2001; 14: 13-19.
- Weiss JS, Ellis CN, Headington JT *et al.* Topical tretinoin improves photodamaged skin: A double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 259: 527-532.
- Willett WC, Stampfer MJ. Selenium and cancer. *Br Med J.* 1988; 297: 573-574.
- Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: A new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997; 13: 129-132.
- Zachara BA *et al.* Decreased selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood and increase of these parameters in malignant tissue of lung cancer patients. *Lung.* 1997; 175: 321-332.
- Zouboulis CC *et al.* Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 85-95.
- Zussman J, Abdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 507-525.

64

Idosos

Sílvia Marcondes Pereira

Juliana Mayumi Sumita

- Introdução, 622
- Alterações estruturais na pele do idoso, 622
- Abordagem da pele do idoso, 633
- Conclusão, 639
- Bibliografia, 639

► Introdução

O envelhecimento é uma consequência natural da vida e um fenômeno dinâmico e contínuo que se expressa de maneira variável. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são consideradas idosas as pessoas com mais de 65 anos. Este referencial, entretanto, é válido para habitantes de países desenvolvidos, pois, em muitas nações em desenvolvimento, considera-se idoso o indivíduo acima de 60 anos.

A pesquisa sobre o envelhecimento populacional teve início no fim do século 19 em alguns países da Europa Ocidental, espalhou-se pelo resto do Primeiro Mundo no século 20 e se estendeu, nas últimas décadas, por vários países do Terceiro Mundo.

Ao longo da história, os idosos nunca chegaram a 2 a 3% da população. Há aproximadamente 150 anos essa proporção começou a subir, representando 15% nos dias de hoje, podendo alcançar 30% em 2030 – as estimativas nos EUA preveem que esse grupo representará 31% no ano citado. Na Europa Ocidental, 46% da população terá mais de 60 anos ao final do século 21.

Dados da ONU apontam que a população mundial com mais de 60 anos irá quadruplicar nos próximos 50 anos, chegando aos 2 bilhões de pessoas.

Essa mudança na pirâmide populacional deve-se à diminuição nas taxas de mortalidade e de natalidade ocorridas até mesmo nos países mais pobres.

Existe, assim, um progressivo envelhecimento, que, por enquanto, é muito mais perceptível nas economias industrializadas e com elevada expectativa de vida, embora seja algo novo. O que era, no passado, privilégio de poucos passou a ser uma experiência em todo o mundo, proporcionando grandes desafios, particularmente no que se refere à viabilidade econômica dos sistemas governamentais, aos sistemas de saúde, às mudanças na estrutura familiar e à integração do idoso no desenvolvimento da sociedade.

Embora o enrugamento cutâneo seja apenas um dos problemas do processo de envelhecimento, dados estatísticos apontam que as queixas dermatológicas representam 80% das consultas clínicas nesta faixa etária e que em, aproximadamente, 10% dos casos ela é o motivo principal (Figura 64.1).

Certamente, essa porcentagem cresce à medida que aumenta a faixa dos idosos na população. Os dados apontam uma nova realidade demográfica e epidemiológica mundial, o que exige mudanças urgentes na atenção à saúde dessa faixa etária com o objetivo de possibilitar ao idoso usufruir a vida de maneira plena e mais saudável possível. No entanto, viver mais é importante, desde que se agregue qualidade e bem-estar.

À medida que a expectativa de vida aumenta, o idoso busca alternativas que melhorem sua aparência e revertam ou amenizem os sinais de envelhecimento cutâneo. Para orientar de modo eficaz os idosos portadores de doenças dermatológicas, o médico deve estar familiarizado com tais alterações clínicas e histológicas.

► Alterações estruturais na pele do idoso

A pele, como qualquer outro órgão, sofre modificações com o passar do tempo. Elas ocorrem, de maneira variável, em todas as estruturas, provocando um fenótipo envelhecido. Convém conhecer essas alterações estruturais, pois isso, certamente, norteará o diagnóstico e a opção terapêutica, evitando o uso de produtos que tenham apenas apelo comercial.

■ Estrato córneo e barreira cutânea

A função primária da epiderme é a produção de um estrato córneo capaz de proteger a pele contra desidratação, mesmo em ambientes secos, e contra a invasão de agentes agressores, funcionando como uma poderosa barreira. O processo inicia-se com os queratinócitos da camada basal da epiderme migrando para a superfície e que, ao chegar ao estrato córneo, perdem o núcleo e se transformam em corneócitos. Estes continuam a migrar para cima, ligados entre si pelos corneodesmossomos, produzindo um envoltório resistente, o que colabora para a eficiência na sua função de barreira mecânica.

O processo de formação da barreira completa-se com o desprendimento dos corneócitos após, aproximadamente, 4 a 6 semanas, em uma descamação quase imperceptível. Para

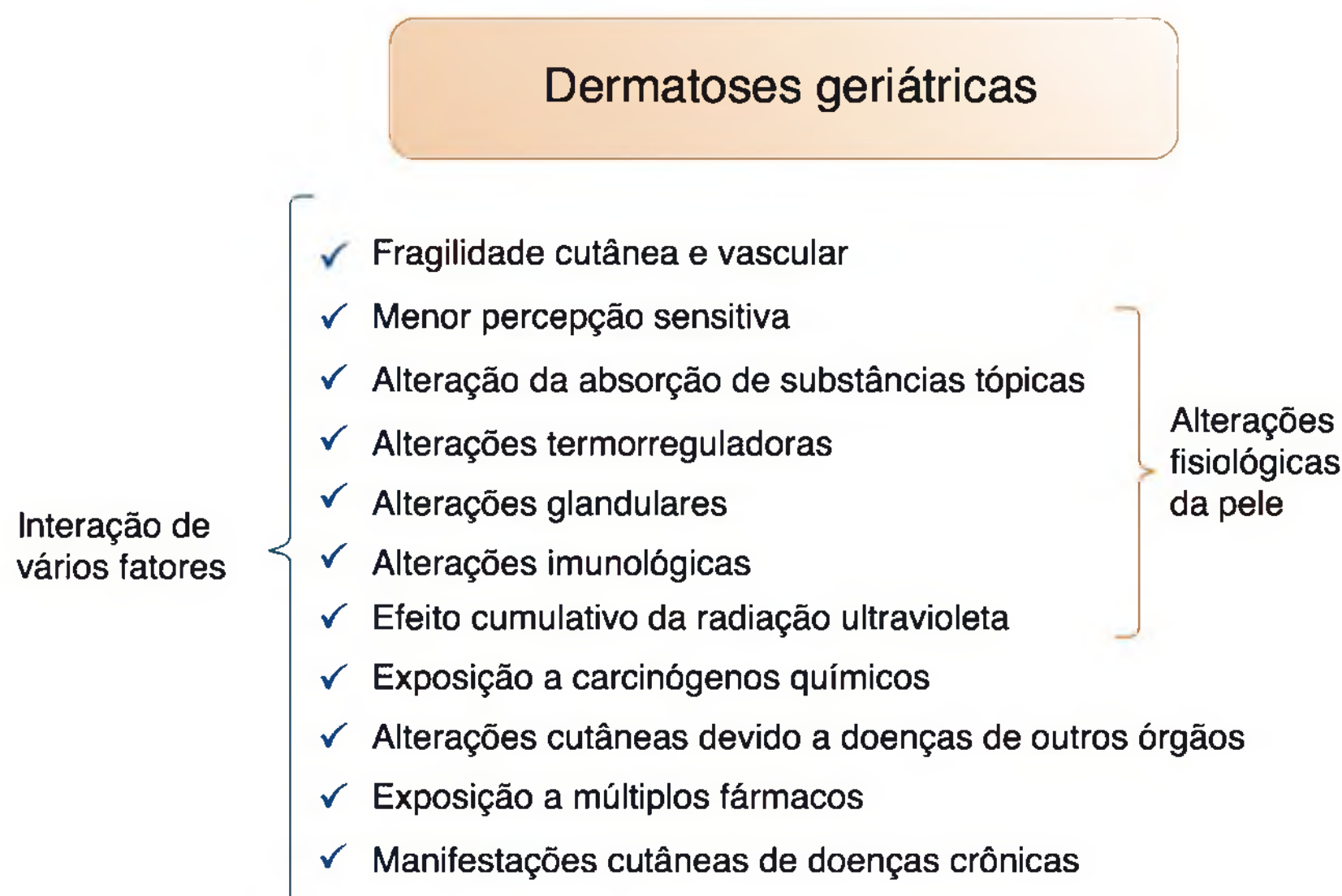


Figura 64.1 Fatores que contribuem para queixas dermatológicas em idosos.

que ela seja adequada, deve haver a degradação dos corneodesmossomos, a qual é feita por enzimas que requerem alta concentração de água.

Se o estrato córneo estiver seco, tais enzimas não agem de modo adequado e os corneodesmossomos não são totalmente degradados, havendo acúmulo de corneócitos na superfície – pelo aspecto clínico, trata-se da chamada xerose cutânea. Em geral, os corneócitos localizados na superfície da pele, quando hidratada, descamam quase isoladamente e de maneira imperceptível. Quando o estrato córneo está seco, os corneócitos descamam de maneira incompleta, formando blocos irregulares de células aderidas entre si, formando as escamas.

Esse *turnover* do estrato córneo possibilita que ele se refaça em, aproximadamente, 20 dias no indivíduo jovem e em 30 dias no idoso. O alentecimento do *turnover* do estrato córneo no idoso também contribui para o empilhamento dos corneócitos, dando à pele uma aparência grosseira e áspera (Figura 64.2).

O estrato córneo do idoso não apresenta alterações na sua espessura, porém é pouco eficaz como barreira. A estrutura e a renovação de tal estrato são responsáveis pela funcionalidade da barreira cutânea protetora por toda a vida, prevenindo a perda de água e mantendo a hidratação da pele em níveis satisfatórios, além de impedir a entrada de materiais exógenos.

Na pele do idoso, a proliferação epidérmica e a descamação do estrato córneo são menores, fazendo com que sua espessura seja maior, com compactação dos corneócitos. Em resposta a esse processo, são usados hidroxiácidos e retinoides

para acelerar o *turnover* celular, promovendo mais maciez e melhor resposta a procedimentos cosméticos.

Substâncias lipídicas, produzidas pelos queratinócitos da epiderme, ocupam o espaço intercelular do estrato córneo, formando a matriz extracelular. São, principalmente, ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol que invadem o espaço intercelular, os quais têm a importante função de limitar a perda de água e eletrólitos. Os corneócitos ficam embebidos em uma matriz rica em lipídios e o envoltório cornificado dos corneócitos colabora para originar a camada bilamelar de lipídios.

No idoso, a camada lipídica bilamelar está alterada e modificações na função das glândulas sudoríparas, sebáceas associadas às alterações hormonais, doenças sistêmicas, fármacos e hábitos inadequados contribuem para a perda hídrica e a xerose. A quantidade de lipídios do estrato córneo, particularmente de triglicerídios, é menor devido à redução da secreção sebácea nesta faixa etária. A síntese de ceramidas também é menor, prejudicando mais a função de barreira dele.

Além de a camada lipídica ajudar na hidratação, existem pequenos compostos solúveis em água chamados fatores de hidratação natural (FHN), os quais são responsáveis por evitar o ressecamento do estrato córneo. Trata-se de compostos de aminoácidos (40%), lactatos (12%), ácido carboxílico pirrolidone (12%), ácido urocânico, citrulina, ornitina, ureia (7%), glicerol (5%), glucosamina, amônia, cálcio, sódio, potássio e citratos. Vários desses derivam da hidrólise da proteína filagrina, processo controlado pela quantidade de água no estrato córneo. Os FHN são hidrossolúveis, podendo ser facilmente

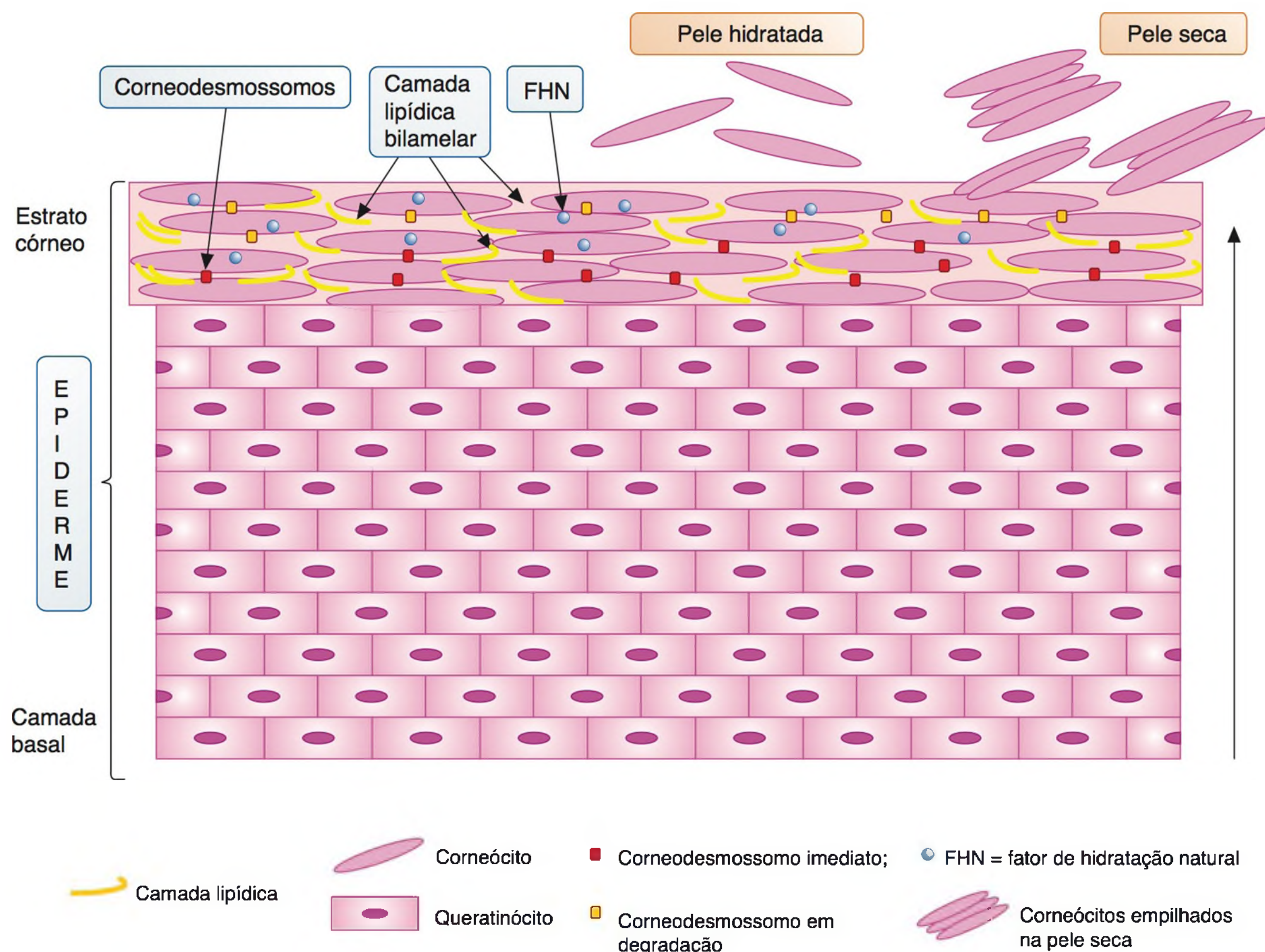


Figura 64.2 Representação esquemática da formação da barreira cutânea.

descartados. A camada lipídica ajuda a prevenir essa perda. No idoso, há uma significativa diminuição dos componentes do FHN, como o lactato, o potássio e o sódio no estrato córneo, favorecendo a xerose.

Com o avanço da idade, a expressão de aquaporina-3 (AQP-3) se reduz, havendo necessidade de normalizar seu metabolismo de produção, a fim de obter um fluxo equilibrado de água da derme para a epiderme. Assim, obtém-se uma pele hidratada, macia e flexível. Como se sabe, as aquaporinas são túbulos proteicos, canais celulares transmembrânicos responsáveis pelo transporte, principalmente, de água, glicerol e ureia, com o objetivo final de hidratar o estrato córneo.

Conforme vimos, a pele envelhecida tem alentecimento do *turnover* do estrato córneo; menor proliferação epidérmica; descamação anormal com empilhamento dos corneócitos; menor quantidade de triglicerídios e ceramidas no estrato córneo, alterando a camada bilamelar; diminuição dos componentes do FHN; e diminuição da expressão das AQP. Todos esses fatores contribuem para que a barreira cutânea no idoso não tenha desempenho eficaz, que a reparação da pele seja mais lenta e que a pele se mostre seca, rugosa e com descamação mais visível (Figura 64.3).

■ Epiderme

A espessura da pele em áreas fotoprotegidas diminui com a idade, porém, naquela com envelhecimento extrínseco, a epiderme se torna mais grossa. A epiderme do tronco no adulto jovem tem uma espessura de 35 a 50 μm e a do indivíduo de 70 anos é de 25 a 40 μm .

Entre a terceira e a oitava décadas de vida, o *turnover* epidérmico diminui 30 a 50% e o uso de esfoliantes, como os alfa-

hidroxiácidos e os retinoides, pode acelerar esse ciclo celular, levando a melhora na aparência e menor tempo de reparação da pele pós-lesão.

O achatamento da junção dermoepidérmica, com redução dos cones epiteliais, é a alteração mais importante que ocorre na epiderme com o envelhecimento (Figura 64.2). O número das cristas epidérmicas diminui em 50% entre a terceira e a nona décadas de vida, reduzindo, consideravelmente, a superfície de contato dermoepidérmica, o que contribui para maior fragilidade cutânea, menor aderência dermoepidérmica e déficit na transferência de nutrientes entre camadas da epiderme e da derme.

Há redução do número e do volume das células epidérmicas e do número de camadas celulares. Com isso, a espessura da epiderme diminui, fazendo com que as substâncias aplicadas na pele do idoso tenham a penetração e a absorção potencializadas, fato que deve ser levado em conta quando se realiza um tratamento tópico.

O uso de produtos tópicos irritantes ou alergênicos na pele fina do idoso pode ser pior. Desse modo, as alterações epidérmicas, aliadas às modificações do estrato córneo já descritas fazem com que a pele do idoso se torne mais suscetível a traumas superficiais e à formação de bolhas em áreas de pressão (Figura 64.4).

Na pele do idoso, pode haver atipias celulares em áreas focais, problema que, aliado a outros, pode contribuir para o surgimento de neoplasias cutâneas malignas e lesões pré-cancerosas.

Entre a terceira e a oitava décadas, o *turnover* epidérmico diminui entre 30 e 50%. Assim, o mecanismo de reparação celular fica mais lento no idoso e, com isso, há um retardo na cicatrização de feridas (Figura 64.5).



Figura 64.3 (A) Representação clínica de xerose nos membros inferiores e (B) xerose no dorso.



Figura 64.4 Alterações do estrato córneo e da epiderme na pele do idoso.

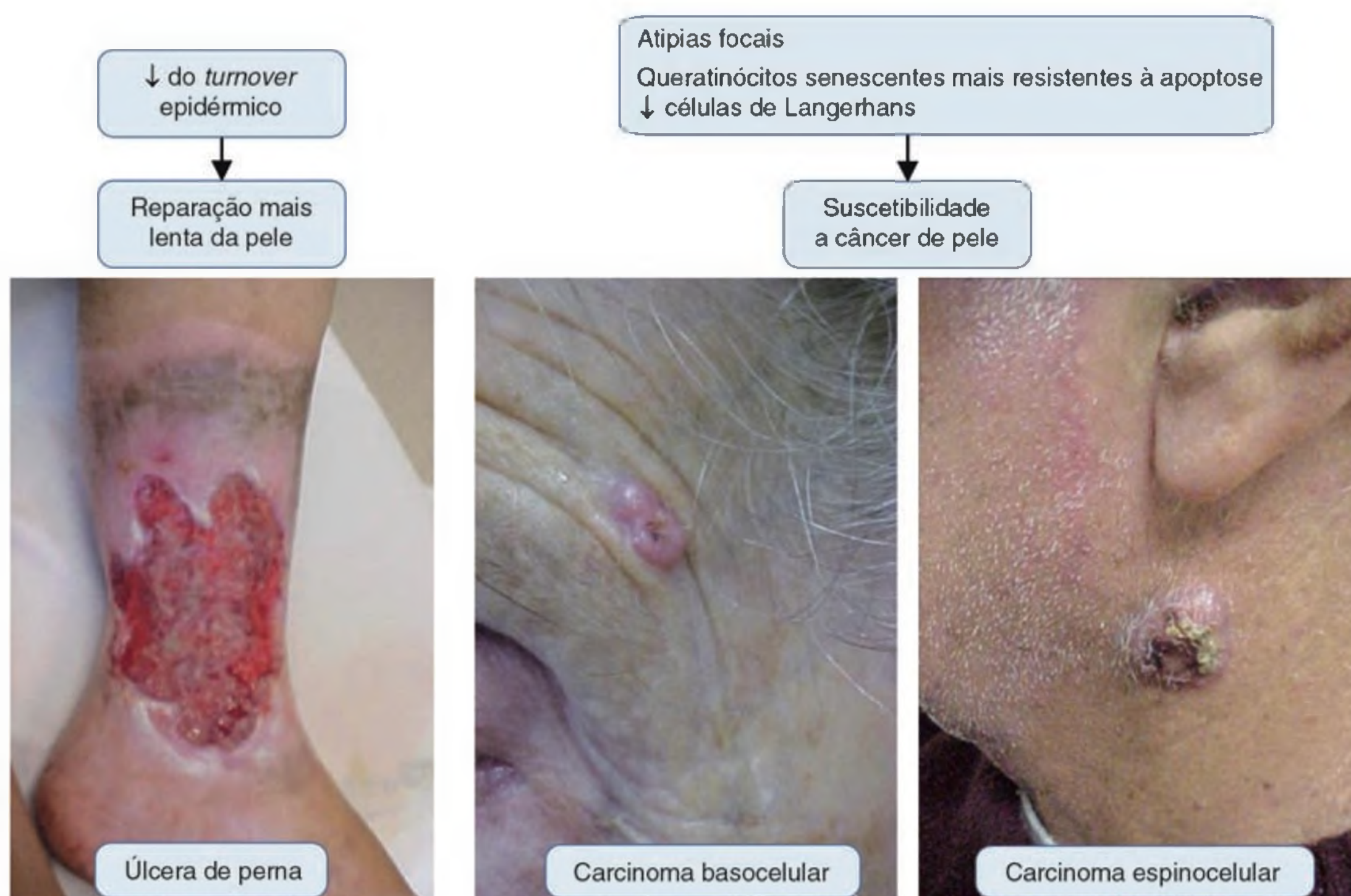


Figura 64.5 Alterações do estrato córneo e da epiderme na pele do idoso.

■ Derme

A espessura da derme diminui com a idade e essa redução é mais pronunciada no homem. Na maturidade, ela varia de 1,0 a 1,2 mm no homem e 0,8 a 1,0 mm na mulher. Com 70 anos, a espessura é similar em ambos os sexos e oscila de 0,7 a 0,9 mm.

Cerca de 20% da espessura da derme desaparece quando o indivíduo chega aos 65 anos. Os fibroblastos diminuem em número e tamanho e os feixes colágenos estão menos compactados com a idade. Alterações na produção de colágeno e o desenvolvimento de fibras elásticas fragmentadas caracterizam a pele envelhecida. No idoso, o colágeno caracteriza-se por fibras espessas, desorganizadas, com menor síntese de colágeno pelos fibroblastos e bastante perda de colágeno do tipo I.

O colágeno do tipo IV, que compõe a junção dermoepidérmica, tem importante papel na estabilidade mecânica da pele. Ele se encontra significativamente reduzido na base das rugas.

Provavelmente, a estabilidade mecânica alterada da junção dermoepidérmica contribuiria para a formação das rugas. O colágeno do tipo VII, constituinte das fibrilas ancorantes, também é menor na base das rugas.

As fibras elásticas tornam-se mais grossas e fragmentadas e essas alterações morfológicas estendem-se profundamente na derme. Há certo grau de desintegração dessas fibras, e a mudança da organização delas dá lugar à elasticidade e à resistência da pele deficientes, com o passar da idade, assim como o surgimento de rugas permanentes.

Na pele fotoenvelhecida, os fibroblastos são numerosos, alongados, hiperplásicos, colapsados e circundados por infiltrado inflamatório. Além disso, em áreas muito expostas ao sol, ocorre franca degeneração das fibras elásticas – por isso a

denominação *heliodermatite*. Histologicamente, nestas regiões, a derme papilar encontra-se totalmente alterada; a estrutura fibrilar, deformada; e o tecido conectivo, arranjado em feixes irregulares e mais basofílico.

A quantidade de elastina na pele diminui com a idade. Com intenso dano actínico, o conteúdo de elastina aumenta, porém, esse acúmulo é anormal e parece se dar em áreas previamente preenchidas por colágeno. Essa alteração é conhecida como degeneração elastótica ou elastose solar, a qual se caracteriza clinicamente por uma pele com rugas pronunciadas, mais espessa e amarelada (Figura 64.6).

Em áreas moderadamente fotoexpostas, o teor de elastina não se altera de maneira significativa, provavelmente pela menor quantidade de elastina, pelo envelhecimento cronológico e pelo aumento do seu conteúdo pelo fotoenvelhecimento. Já a matriz extracelular contém glicosaminoglicanos, em particular ácido hialurônico, dermatan sulfato e sulfato de condroitina.

Com a idade, há redução do conteúdo dérmico de mucopolissacarídeos, especialmente de proteoglicanos e ácido hialurônico (AH), o que contribui para o menor turgor cutâneo. Estudos comprovaram que, na pele do idoso, diminui o ácido hialurônico e aumenta o sulfato de condroitina. Isso contribui para uma maior dissociação entre as fibras colágenas e elásticas, já que o ácido hialurônico se encontra na periferia delas, com seus polos hidrofílico e hidrofóbico formando uma rede tridimensional organizada e essencial para a estrutura da pele.

O ácido hialurônico é um polissacarídeo linear de alta massa molecular pertencente à família dos glicosaminoglicanos. Compõe-se de unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc). Além disso, é produzido pelos fibroblastos e queratinócitos e está em todos os tecidos, porém mais de 50% se encontra na



Figura 64.6 Vários aspectos clínicos da elastose solar. (A) Carcinoma basocelular (seta).

pele, especificamente derme e, em menor concentração, na epiderme.

Bastante hidrosscópico, o ácido hialurônico retém muitas moléculas de água, característica importante na hidratação e na manutenção das propriedades viscoelásticas e de turgor da pele. Pode alcançar peso molecular de até 10 milhões de daltons (Da), no entanto o polissacarídeo fisiologicamente ativo tem de 100.000 a 1.000.000 Da. Realiza-se sua síntese por meio da atividade enzimática da hialuronana sintetase e da polimerase (HAS), proteínas transmembrânicas. A HAS-1 e a HAS-2 sintetizam cadeias mais longas (200.000 a 2.000.000 daltons) e a HAS-3, fragmentos mais curtos.

O fotoenvelhecimento está associado a alterações na expressão do ácido hialurônico e das enzimas que o metabolizam. Assim, o ácido hialurônico epidérmico encontra-se bastante reduzido na pele envelhecida, particularmente aquela exposta ao sol. O uso de corticoides leva à inibição da expressão de HAS, o que explica a atrofia ocasionada por eles.

Sabe-se que as propriedades das moléculas de ácido hialurônico dependem do seu peso molecular. O *turnover* desse ácido é curto e sua degradação ocorre por seis hialuronidases diferentes, as quais clivam as cadeias longas. Comandam-se várias funções do ácido hialurônico pelos receptores de superfície CD44, uma glicoproteína transmembrânica. As principais realizadas pelo CD44, demonstradas em estudos em ratos, são a regulação na proliferação de queratinócitos e a manutenção da homeostase do ácido hialurônico.

Durante a remodelação da pele, o ácido hialurônico de alto peso molecular sofre clivagem em fragmentos de menor peso. Esses atuam nos receptores de membrana celular CD44, provocando a migração de células endoteliais, a proliferação de fibroblastos e queratinócitos e a síntese de ácido hialurônico, que contribuem para a cicatrização. Já a radiação ultravioleta diminui a expressão de CD44 na epiderme, mas sua atuação no fotoenvelhecimento ainda deve ser mais estudada.

Em analogia à osteoporose, no idoso há gradual e significativa perda da função protetora da pele, resultando em maior fragilidade cutânea, que costumava ser chamada apenas de

púrpura senil e, hoje em dia, denominada *dermatoporose*. A dermatoporose é uma condição clínica emergente nos idosos, que se inicia em torno dos 60 anos e fica evidente entre 70 e 90 anos (Figura 64.7).

Clinicamente, a dermatoporose é classificada em quatro etapas: *estágio 1*, caracterizado por atrofia cutânea, lesões purpúricas e pseudoescaras estelares; *estágio 2*, com os itens do estágio anterior acrescidos de pequenas lacerações espontâneas ou, pelo menos, trauma; *estágio 3*, que apresenta múltiplas lacerações e retardo na cicatrização (Figura 64.8); e *estágio 4*, com grande sangramento entre derme e tecido celular subcutâneo (TCSC) ou entre gordura e fáscia muscular ocorrendo, principalmente, nos membros inferiores e o qual, de início, pode se apresentar apenas como eritema intenso semelhante à erisipela. Pode formar, também, um hematoma dissecante, com áreas de necrose e morbidade significativa.

A dermatoporose primária é o tipo mais comum, resultante dos envelhecimentos intrínseco e extrínseco. A secundária, ou iatrogênica, costuma aparecer mais na mulher e está associada ao uso de corticoide tópico ou sistêmico, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, anti-inflamatórios não hormonais, tanaceto, gengibre, vitamina E, *Ginkgo biloba*, pílula de alho e *ginseng*.

Sua patogênese envolve a alteração da matriz extracelular com degradação das fibras colágenas e elásticas por metaloproteinases e redução significativa do ácido hialurônico. A pele do idoso, com essas alterações, se submetida a carga ou trauma, mesmo que pequenos, sofre “quebra” das fibras colágenas – daí a analogia com a osteoporose.

Um estudo recente comprovou que, na pele dermatoporótica, o CD44 e o ácido hialurônico são menores, se comparados com a pele jovem. Eles estão implicados na patogênese da dermatoporose e podem ser o caminho para o tratamento.

■ Glândulas sebáceas

O número de glândulas sebáceas costuma permanecer inalterado ao longo da vida, com redução lenta após os 70 anos.

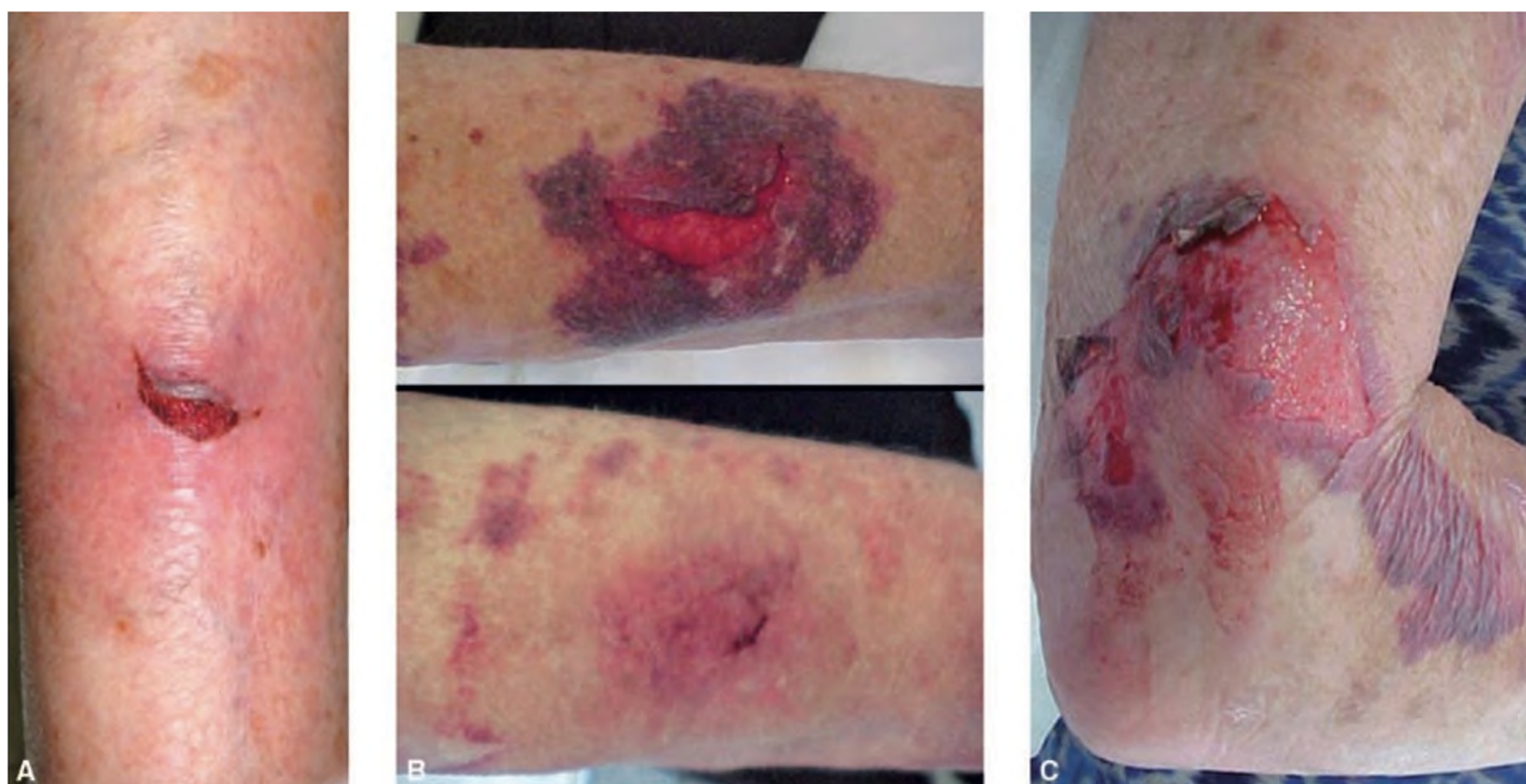


Figura 64.7 Skin tears, dermatoporose, fragilidade cutânea: (A) retalho sem perda de tecido; (B) retalho com perda parcial de tecido antes e após curativo de aproximação das bordas da ferida; (C) retalho com perda quase total de tecido.



Estágio 1 – Atrofia cutânea, púrpura senil e cicatrizes estelares



Estágio 2 – Lesões do 1 + pequenas lacerações



Estágio 3 – Múltiplas lacerações + retardo na cicatrização

Figura 64.8 Estágios da dermatoporose. O estágio 4 corresponde ao hematoma dissecante.

Paradoxalmente, o volume da glândula sebácea no rosto pode aumentar (Figura 64.9).

Em idosos, a atividade sebácea varia. No homem, não se altera até os 80 anos e, na mulher sem reposição hormonal, há uma redução gradual após a menopausa, acentuando-se após os 70 anos.

Conforme a idade, as alterações na atividade das glândulas sebáceas favorecem a pele xerótica do idoso, particularmente, nas mulheres. A fotoexposição prolongada e repetida ao longo da vida também causa o quadro conhecido como síndrome de Favre-Racouchot (Figura 64.9), caracterizado por grande elastose solar e comedões nas regiões temporal, periorbital e zigomática, nos dois lados do rosto.

■ Vascularização

Com a idade, a vascularização cutânea se reduz, levando a uma diminuição da perfusão, e essa alteração é mais proe-



A



B

Figura 64.9 Representações clínicas de alterações de glândulas sebáceas em idosos: (A) hiperplasia sebácea; (B) síndrome de Favre-Racouchot.

minente na pele fotoenvelhecida. O tamanho dos vasos diminui tanto no envelhecimento intrínseco quanto no extrínseco, porém apenas a pele fotoenvelhecida apresenta redução significativa dos vasos na derme superior.

Paradoxalmente, a exposição aguda a radiação ultravioleta induz a angiogênese, mas, em áreas muito expostas, os vasos diminuem de maneira significativa. Diferentes mecanismos moleculares podem estar envolvidos nesse processo, porém as alterações degenerativas do tecido conectivo com degradação de fibras elásticas e colágenas talvez sejam causadas pela radiação ultravioleta. Além disso, elas poderiam prejudicar o suporte estrutural dos vasos cutâneos, levando à perda progressiva na derme. Por outro lado, vasos neoformados após exposição aguda à radiação ultravioleta seriam frágeis e imaturos e, portanto, mais suscetíveis à destruição. A derme danificada pela radiação UV dá menos suporte a eles, que podem se dilatar e se tornar mais visíveis na superfície da pele com telangiectasias (dilatações nos vasos sanguíneos), habituais nesta faixa etária (Figura 64.10).

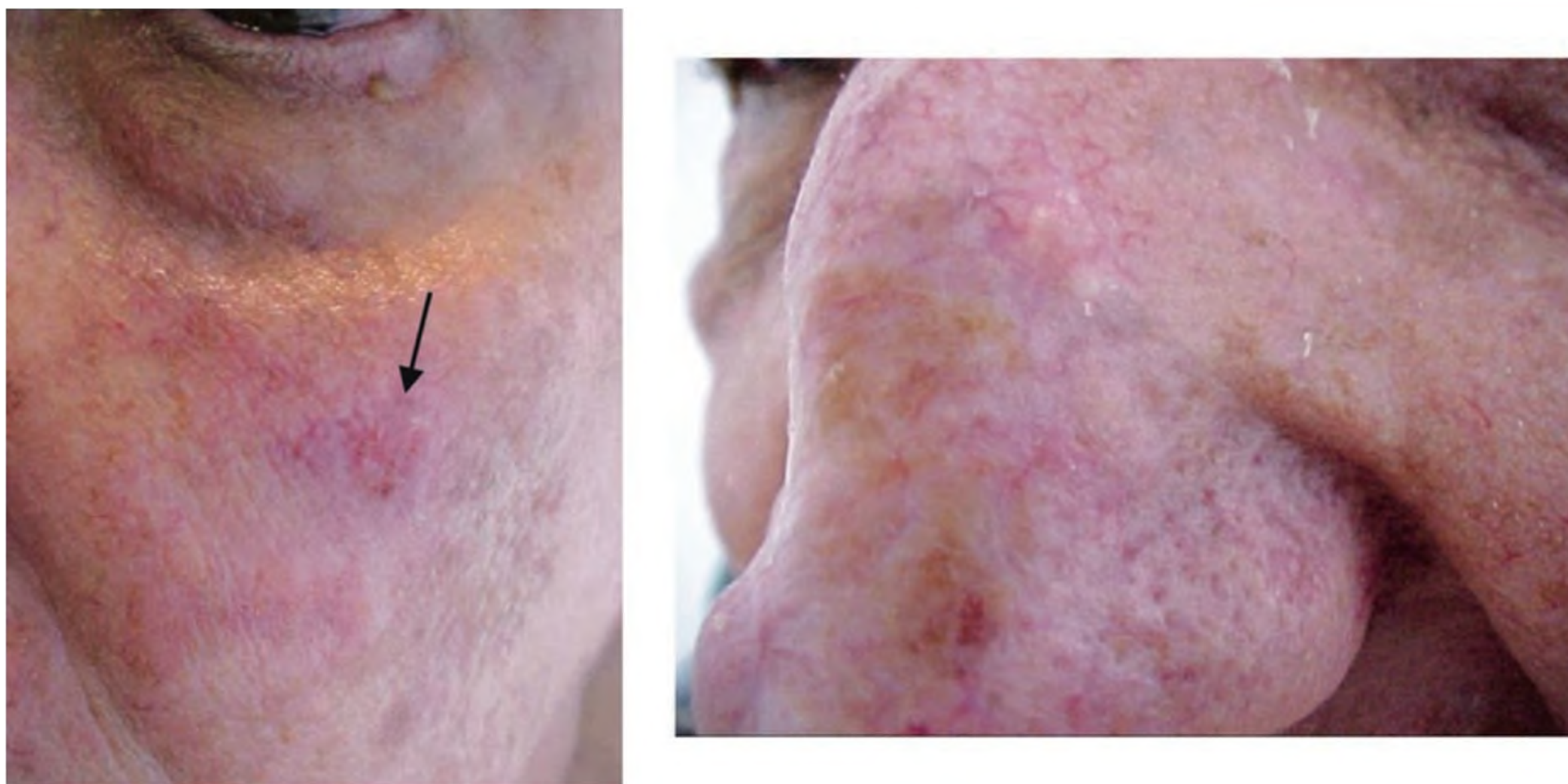


Figura 64.10 Telangiectasias faciais em idoso de pele clara e fotoenvelhecida. Queratose actínica (seta).

A diminuição do número de células, de vasos sanguíneos e da espessura da parede desses vasos ocasiona maior fragilidade capilar, sendo um dos fatores que contribuem para o surgimento de púrpura senil, comum nos antebraços dos idosos. Por sua vez, a redução da rede vascular circundante dos folículos pilosos, as glândulas écrinas, apócrinas e sebáceas pode contribuir para a atrofia dérmica que se instala com a idade. O calor e a radiação infravermelha também estimulam a angiogênese e o envelhecimento da pele. A pele do idoso também pode ainda apresentar *flushing*, sinalizando vasodilatação periférica. Nesta faixa etária, as causas mais comuns disso são: febre, estado emocional, uso de álcool, alguns fármacos, climatério e rosácea. Quando ele não está condicionado a um motivo, descartam-se outras patologias, como síndrome carcinóide, mastocitose sistêmica e doenças neurológicas e psiquiátricas.

■ Pigmentação

Ocorre uma redução gradual dos melanócitos ativos por mm^2 de, aproximadamente, 10% por década, com menor capacidade de bronzeamento e menor proteção à radiação UV. Há, também, menos nevos melanocíticos, o que nos obriga a uma criteriosa avaliação em caso de aparecimento de lesão melanocítica em idade mais avançada. Em áreas expostas à radiação UV, surgem discromias, sendo a melanose solar e a leucodermia solar as de maior incidência em idosos de pele clara com antecedente de maior exposição solar (Figura 64.11).

■ Imunidade

A ação dos linfócitos está menor, apesar de não haver alteração em sua quantidade. Do mesmo modo, a produção de citocinas pelos queratinócitos e linfócitos reduz-se com a idade. Existe, ainda, diminuição de 20 a 50% no número das células de Langerhans.

A radiação UV também reduz a quantidade de células de Langerhans e causa a proliferação de células T supressoras, facilitando a indução tumoral.

Esse quadro leva a mudanças na função imunológica da pele de idosos, favorecendo infecções, desenvolvimento de neoplasias cutâneas e menor sensibilidade a antígenos potentes, como o DNCB (dinitroclorobenzeno).

■ Pelos

A canície (ou embranquecimento) dos pelos ocorre pela diminuição de melanócitos no bulbo piloso, e, apesar de ser um dos sinais mais evidentes do envelhecimento, a idade do início e sua extensão ao longo da vida são geneticamente determinados. Os primeiros cabelos grisalhos costumam surgir em torno dos 30 anos nos indivíduos brancos e cerca de 10 anos depois em negros.

É comum o embranquecimento de barba e bigode antes do acometimento do couro cabeludo. Em idade mais avançada, ocorre também clareamento dos pelos do resto do corpo. Tanto o homem quanto a mulher apresentam perda de cabelos com o processo do envelhecimento, afetando, aproximadamente, 50% das mulheres acima de 60 anos. Há diminuição no diâmetro do fio, na velocidade de crescimento dos cabelos e no número de folículos do couro cabeludo. Ao nascimento, existem, aproximadamente, 1.100 folículos por cm^2 e, aos 80 anos, são apenas 435 folículos por cm^2 .

Já a alopecia senescente tem quadro clínico semelhante à androgenética, porém o critério para seu diagnóstico envolve antecedente familiar, ausência de afinamento capilar antes dos 50 anos e exclusão de causa farmacológica, hormonal ou metabólica associada. Também há diminuição na densidade e na quantidade de pelos em axilas, púbis e extremidades, principalmente nas mulheres. Por outro lado, pelos indesejáveis estão relacionados com o envelhecimento. Nos homens, eles aumentam de tamanho e quantidade no nariz, no pavilhão auricular e em sobrancelhas e, nas mulheres, surgem, principalmente, no mento e no lábio superior (Figura 64.12).

É importante, nos casos de alopecia no idoso, em particular nas mulheres, que sejam avaliadas as causas sistêmicas de queda de cabelo, como as tireoidopatias e a anemia por deficiência de ferro. No hipotireoidismo, costuma ocorrer queda de cabelo



Figura 64.11 Discromias em áreas expostas: (A), (B), (C) e (D) são melanoses solares; (E) e (F), melanoses solares e queratoses seborreicas.

como sinal inicial, podendo ser acompanhada de madarose do terço lateral das sobrancelhas. Quando há anemia no idoso, convém investigar sangue oculto nas fezes, a fim de identificar tumor maligno de cólon, neoplasia de razoável prevalência nessa faixa etária.

■ Unhas

As alterações ungueais no envelhecimento podem ser causadas pela concomitância de vários fatores: circulação periférica deficiente, radiação ultravioleta, traumas, alteração do arcabouço ósseo, infecções, doenças dermatológicas, doenças sistêmicas e drogas. Normalmente, há redução da taxa de crescimento das unhas – 0,5% ao ano, a partir dos 25 anos. Por esse motivo, o tratamento da onicomicose nesta faixa etária exige que seja mais prolongado. As unhas tornam-se planas, opacas e pálidas, talvez com redução ou desaparecimento da lúnula. São, ainda, mais finas, flexíveis e frágeis, sendo frequente o surgimento de rugosidades, estriações na lâmina (traquioníquia), descamação lamelar (onicosquizia) e irregularidade da borda distal. Deformidades ósseas e calçados inadequados predispoem ao surgimento de onicodistrofias, como hipertrofia da lâmina ungueal, onicoclavus (calo subungueal), unha encravada, onicogrifose, hiperqueratose subungueal, onicolise e hematoma subungueal (Figura 64.13).

Às vezes, idosos também têm alterações ungueais pelo uso prolongado de cosméticos. Esmalte, por exemplo, pode causar coloração amarelada, perda de brilho, fragilidade e até onicolise. Por sua vez, o removedor de esmalte desidrata as unhas, ocasionando maior fragilidade e rachaduras. Cosméticos endurecedores ungueais com formaldeído podem causar hemorra-

gia subungueal e coloração azulada nas unhas e seu uso crônico leva a grande fragilidade ungueal.

As unhas também são afetadas por cosméticos usados, inadvertidamente, em outras partes do corpo, como cremes depilatórios, despigmentantes e cosméticos capilares. Muitas alterações ungueais dos pododáctilos, associadas a deformidades osteoarticulares dos pés, prejudicam bastante a estabilidade e a deambulação do idoso. A prevenção e o tratamento, muitas vezes, exigem cuidados de complicada realização, pela dificuldade de o idoso alcançar os pés, além de sua visão debilitada e até mesmo por falta de motivação aos cuidados pessoais.

■ Alterações nos pés dos idosos

Lesões hiperqueratóticas representam um dos problemas mais incidentes nos pés de pessoas idosas e causam considerável dor e problemas ao andar. As alterações osteoarticulares que ocorrem nos pés e o uso de calçados inadequados ocasionam, nesta faixa etária, calosidades, queratoderma plantar e alterações ungueais (Figura 64.14).

Vale lembrar que, nos casos de calosidades, clavus e dificuldade para andar, convém uma avaliação ortopédica para orientar o uso de palmilhas adequadas e, se necessário, encaminhar para tratamento cirúrgico. De nada adianta o uso exclusivo de queratolíticos sem um exame clínico adequado a fim de se descartar problemas cutâneos plantares decorrentes de alterações osteoarticulares.

Na mulher menopausada, a queratoderma pode ser difusa ou focal e é mais prevalente em casos de obesidade associada. Queratodermias de início recente em idosos, sem causa aparente, podem significar o indício de malignidade associada.

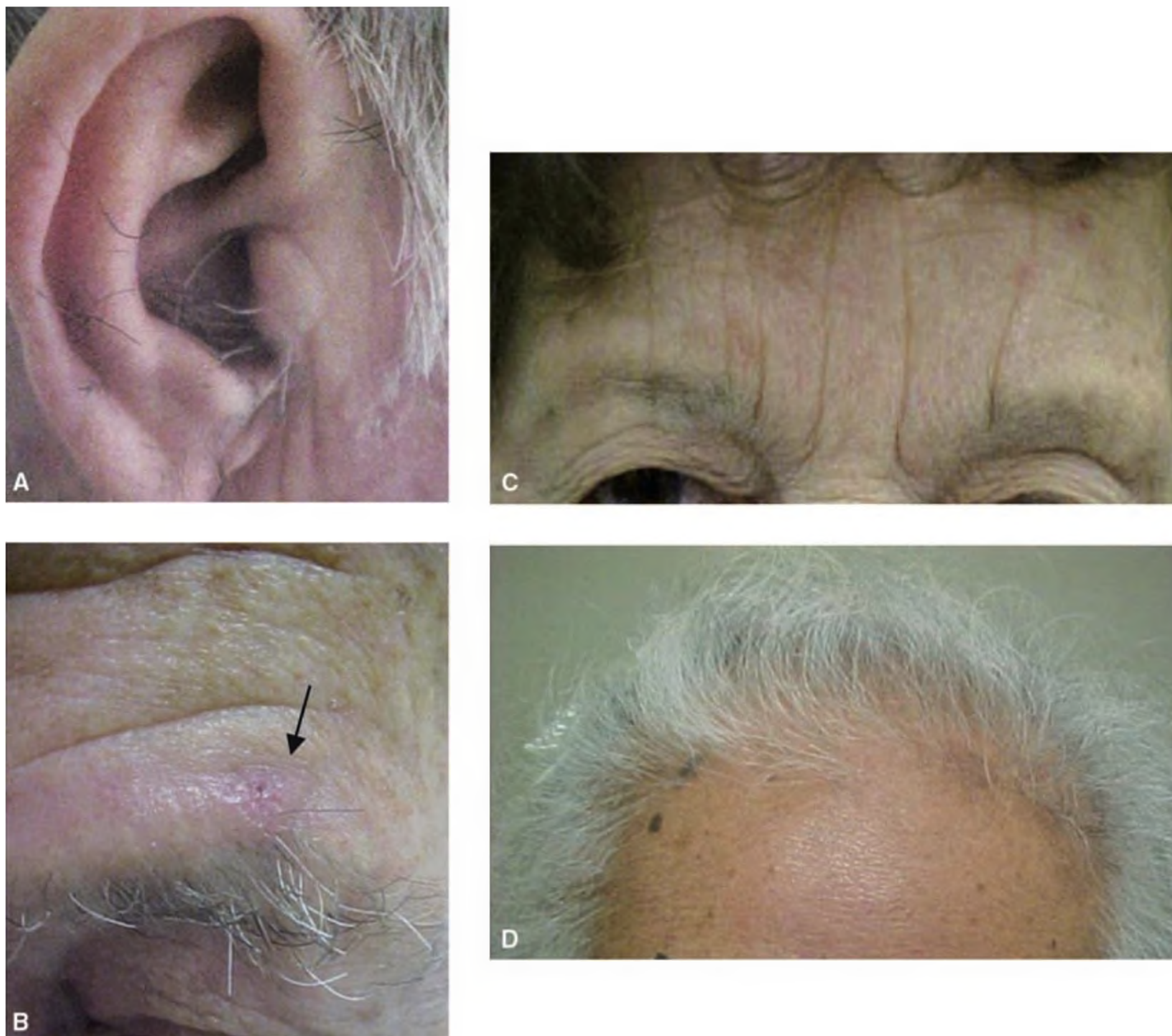


Figura 64.12 (A) Pelos longos no pavilhão auricular; (B) pelos nos supercílios (queratose actínica – seta); (C) perda das sobrancelhas; e (D) alopecia e canície.



Figura 64.13 Distrofias ungueais: (A) e (B) são estrias ungueais; (C), unha em telha; e (D), onicogrifose.



Figura 64.14 Alterações nos pés: (A) calosidades; (B) e (C) queratodermia; e (D) hálux valgo.

■ Músculos e gordura

Com o envelhecimento, ocorrem alterações musculares, ósseas e modificações na distribuição da gordura do organismo, fatores que contribuem para a formação do fenótipo envelhecido, principalmente facial. Alterações musculares, perda de tecido celular subcutâneo, força gravitacional e perda de matriz óssea e cartilaginosa levam ao surgimento de sulcos e rugas.

Há menor quantidade de gordura nos membros inferiores e maior na área abdominal. Na face, ocorre sua

redistribuição, com quantidade reduzida nas regiões frontal, periorbital, temporal e bucal e acúmulo nas regiões de sulco nasolabial, malar, mandibular e submentoniano (Figura 64.15).

Os músculos também se alteram com redução da força e massa muscular, de maneira generalizada. A estatura diminui cerca de 1 cm a cada década a partir dos 40 anos e isso pode estar relacionado à redução do arco dos pés, ao aumento da curvatura da coluna e a alterações dos discos intervertebrais.



Figura 64.15 Redistribuição da gordura facial no idoso.

► Abordagem da pele do idoso

■ Xerose

São vários os fatores que contribuem para o surgimento da xerose no idoso e, como consequência direta, o prurido (Figura 64.16).

Nesta faixa etária, o prurido pode ser tão intenso que é capaz de afetar o sono e a qualidade de vida do paciente. A incidência do prurido aumenta com a idade, sendo considerado um dos sintomas dermatológicos mais frequentes que acometem indivíduos acima de 65 anos.

É comum ter a xerose como desencadeador do quadro, porém o prurido no idoso nunca deve ser subestimado, visto que, aproximadamente, 1 a cada 5 pacientes comparece à consulta com coceira generalizada, sem causa dermatológica diagnosticada. Ele pode ter como causa uma doença sistêmica associada, principalmente endocrinopatias e neoplasias.

Banhos quentes e/ou demorados, uso excessivo de sabonetes e produtos irritantes ou inadequados e meses de inverno agravam ainda mais a pele seca do idoso. Muitas vezes, o quadro de xerose e prurido é tão importante que, além das escoriações devido à coceira, surgem áreas eczematosas ou liquenificadas, além de pápulas ou nódulos queratósicos

característicos de prurido. O idoso pode desenvolver ictiose, que consiste em escamas aderentes, poligonais e simétricas, localizadas na superfície extensora dos membros, em especial nos inferiores. Assemelha-se ao eczema *craquelé*, porém é muito mais intenso.

Sua formação resulta da falta de hidratação cutânea adequada ou de composição lipídica intercelular alterada, o que prejudica a ação de enzimas responsáveis pela quebra dos corneodesmossomos. As causas para essa dermatose no idoso podem ser nutricionais (desnutrição, má absorção, diabetes melito, doença celíaca), metabólicas (renal, hepática, tireoideana), neoplásicas (linfomas, carcinomas, mieloma múltiplo), infecciosas (HIV, HTLV-I), medicamentosas (hipolipemiantes, cimetidina, hidroxiureia, ácido nicotínico) e autoimunes (doença enxerto *versus* hospedeiro). Seu diagnóstico diferencial envolve ictiose vulgar, doença de Refsum e eczemas *craquelé* ou asteatósico.

Essa dermatose, se não for tratada, pode transformar a pele do idoso em porta de entrada para diversos agentes infecciosos, agravando sua morbidade. A melhor maneira de tratar a ictiose é por meio de umectantes, principalmente aqueles que contenham alfa-hidroxiácidos (ácidos láctico, glicólico, pirúvico), pois, além de hidratar, também promovem esfoliação da pele. Se necessário, utilizam-se agentes queratolíticos; os agentes mais usados são ureia, ácido salicílico e propilenoglicol.



Figura 64.16 Fatores que predisõem à xerose no idoso.

■ Conduta geral para restaurar a propriedade de barreira cutânea no idoso

Com o objetivo de manter uma pele saudável, é muito importante incentivar e orientar o idoso sobre seus hábitos rotineiros de proteção solar, limpeza e hidratação da pele.

Fotoproteção

Apenas nas últimas duas décadas, houve plena consciência da necessidade do uso de protetor solar diário. As evidências científicas sobre sua função na carcinogênese ocorreram a partir da década de 1960 e, como causa de envelhecimento cutâneo, da de 1970.

Entre os idosos, há a crença de que a exposição solar se refere somente àquela ocorrida na praia ou na piscina, desconhecendo-se que o efeito do sol sobre a pele é cumulativo e a rotina da proteção deve ser diária. Neste sentido, o idoso passa a se fotoexpor de modo exagerado, prejudicando a pele. Aliado a isso, outro agravante é a orientação dada por muitos colegas sobre a necessidade de exposição solar para evitar a osteoporose, doença prevalente nesta faixa etária.

Cabe-nos discorrer um pouco sobre a relação da vitamina D e a pele do idoso. O idoso corre maior risco de deficiência de tal substância, principalmente por baixa ingestão dela, menor exposição solar e menor metabolização renal, além da “polifarmácia”, usada frequentemente, que pode interferir no metabolismo da vitamina D. Junto a esses fatores, a pele fotoenvelhecida tem, por si, menor capacidade de sintetizar a vitamina D.

Existem relatos de que a deficiência de vitamina D associa-se a osteoporose, diabetes do tipo I, hipertensão arterial, algumas infecções e tumores malignos (câncer de cólon, próstata, mama). No entanto, do ponto de vista prático, sabemos que a exposição solar do corpo todo produz 10.000 UI/dia, muito acima do recomendado. Portanto, exposição do dorso das mãos, antebraços e face (27% da superfície corpórea) ou braços e pernas (54% da superfície corpórea) 2 a 3 vezes/semana por um período igual a 1/3 a 1/2 da dose eritematosa mínima é suficiente para a síntese de vitamina D.

Quanto à proteção solar, cabe orientar o paciente sobre o uso de fotoprotetor diário em todas as áreas corporais expostas, em quantidade adequada e no veículo certo para seu tipo de pele. Sempre que possível, devemos facilitar a vida o idoso, dando preferência a protetores com substâncias hidratantes e antioxidantes, evitando a prescrição de muitos produtos separadamente, o que dificulta a aderência ao tratamento.

Limpeza diária da pele

A limpeza da pele idosa elimina *debris*, secreções e microrganismos. A hidratação restaura a função de barreira e melhora a elasticidade do estrato córneo, tornando-a macia, suave e com mais brilho. No idoso, tal procedimento é sempre um desafio, pois a pele já xerótica pode piorar com o uso de sabonetes. Além disso, a pele envelhecida é mais suscetível a dano mecânico.

O sabonete adequado é tão importante quanto o hidratante. A maioria dos sabonetes tem pH 10-11, o que pode alterar a flora bacteriana da pele, aumentar o pH do estrato córneo e alterar sua função de barreira. Mesmo os sabonetes de glicerina, bastante usados, apresentam pH 8-9.

Uma nova geração de sabonetes, os detergentes sintéticos ou *synthetic detergents* (*syndets*), têm como componente o

ácido esteárico, o qual atua também como ingrediente protetor e hidratante. Esses sabonetes surgiram com a finalidade de preservar o pH da pele em torno de 5,5 e ser menos adstringente.

Há a opção dos *syndets* em barra, que promovem uma boa limpeza e são bem tolerados. Existem, ainda, os novos sabonetes líquidos, que deixam na pele emolientes, como o *petrolatum*.

Uma pesquisa com idosos que vivem em instituições revelou um aumento na incidência de *skin tears* durante o período em que se utilizou sabonete não emoliente, quando comparado ao período em que se usou sabonete emoliente.

Além disso, nos idosos, convém sempre lembrar que o banho não deve ser muito quente nem demorado, o que piora a função protetora da pele. O efeito dos esfoliantes depende da força de aplicação, do número de vezes em que é administrado e da qualidade abrasiva do material usado. O uso de esfoliantes apenas é permitido quando o estrato córneo se encontra muito impactado e, por isso, nestes casos, a esfoliação deve ser suave, esporádica e associada à intensa hidratação.

Hidratação cutânea

A hidratação do estrato córneo, camada mais superficial da pele, é um determinante fundamental da aparência cutânea, do seu metabolismo, de suas propriedades mecânicas e de sua função protetora. O conteúdo aquoso do estrato córneo envolve vários fatores, como, por exemplo, umidade externa, capacidade da epiderme em repor a perda de água por evaporação e capacidade intrínseca do estrato córneo em reter água.

Os hidratantes necessitam penetrar apenas nas camadas superficiais do estrato córneo e são usados não só para regular a água da pele, mas para minimizar os danos enquanto ela tenta reparar sua barreira endogenamente.

A reaplicação 2 a 3 vezes/dia, dependendo do grau da xerose, é muito importante, já que há uma perda do produto aplicado pelo processo natural de descamação epidérmica. Ao se prescrever um hidratante, deve-se lembrar que a necessidade lipídica varia de acordo com a parte do corpo: a pele dos membros inferiores e da região palmoplantar tem menos lipídios, se comparados com a face e o abdome. Por isso, o hidratante facial deve ser rico em água, e o das extremidades, em lipídios. Haverá uma abordagem mais abrangente sobre hidratação da pele em capítulo específico.

Dicas de hidratação específicas para a pele do idoso

Com os avanços no estudo das aquaporinas, tem sido demonstrada a eficiência do glucoglicerol como um hidratante potente. Pesquisas com esse produto indicam um efeito estimulador na expressão de mRNA da AQP-3, além de melhorar a perda de água transepidérmica (TEWL) e melhorar a barreira cutânea.

Os benefícios do glicerol de 5 a 10% são maiores quando usado em emulsão óleo/água e em combinação com ureia 5%, pois, isoladamente ou em uma concentração acima de 10%, pode aumentar a perda de água transepidérmica. Outros estudos com produtos extraídos de plantas do deserto associados a um biopeptídeo derivado do ácido glutâmico revelaram aumentar a formação e estimular a atividade das aquaporinas na pele humana.

O pantenol, ou pró-vitamina B₅, tem um isômero conhecido como D-pantenol (molécula mais estável), e é um precursor do ácido pantotênico ou vitamina B₅, que, por sua vez, é um

componente da coenzima A, importante para o metabolismo celular. *In vitro*, o pantenol promove proliferação fibroblástica e reepitelização, efeitos que potencializam a cicatrização. Essas características conferem ao pantenol propriedades protetora, anti-inflamatória, hidratante e antipruriginosa. Este precursor da vitamina B₅ é hidrossolúvel e umectante, principalmente quando associado à glicerina.

A vitamina B₃ (niacinamida) também auxilia a reparação da barreira cutânea. Ela provém de uma família de cofatores enzimáticos, especificamente o dinucleotídeo adenina-nicotinamida (NAD), seu derivado fosforilado (NADP) e suas formas reduzidas NADH e NADPH, os quais têm ação antioxidante. Estes cofatores participam de diversas reações enzimáticas, influenciando diversos processos celulares. Os tipos de vitamina B₃ utilizados em cosmecêuticos são niacinamida (ou nicotinamida), ácido nicotínico e ésteres nicotínicos. Possivelmente, a restauração da barreira cutânea com o uso dessa vitamina ocorre por meio da síntese de seus componentes proteicos e lipídicos. Um estudo publicado em 2007 sobre o uso tópico de niacinamida 5% em creme demonstrou que, apesar de essa vitamina não diminuir o eritema após a radiação com UVB, reduziu a imunossupressão provocada por esta.

■ Ácido hialurônico e seus benefícios na pele do idoso

Conforme descrito anteriormente, a pele envelhecida apresenta bem menos ácido hialurônico, componente principal da matriz extracelular. Essa redução favorece a xerose, colabora para a atrofia cutânea e prejudica a função de barreira, tornando a pele do idoso muito mais frágil.

A fragilidade cutânea a mínimos traumas ocorre, principalmente, nos membros superiores e é um quadro comum entre os idosos, em especial naqueles com mais de 70 anos. Recentemente, essa condição foi denominada dermatoporose, em analogia à osteoporose, quadro também prevalente nesta faixa etária.

Pacientes com dermatoporose são candidatos a lesões cutâneas extensas, muitas vezes provocadas por pequenos traumas, podendo apresentar consequências mais sérias, como infecção, hospitalização e até intervenções cirúrgicas. Em idosos com atrofia cutânea, lesões purpúricas e fragilidade da pele, convém recuperar a função de barreira da pele e melhorar a hidratação e o suporte dérmico dos vasos com substâncias que estimulem a síntese de componentes da derme. Medidas preventivas envolvem evitar o uso de corticoides tópico ou sistêmico por período prolongado, proibir o uso de adesivos (com intuito curativo/preventivo) cutâneos, apertar e tracionar a pele para deambulação, proteger as áreas de risco e com cateter, usar protetor solar diariamente e manter a pele sempre hidratada.

Como medida terapêutica, os retinoides tópicos podem ser efetivos, por sua capacidade de aumentar a espessura epidérmica e estimular a síntese de glucosaminoglicanos, particularmente o ácido hialurônico. Estudo recente utilizando ácido hialurônico fragmentado (HAFi) de 50 a 400 kDa 2 vezes/dia, durante 1 mês, revelou uma melhora significativa da atrofia cutânea, resultado que não ocorreu com ácido hialurônico de menor (1 a 50 kDa) e maior (400 a 100 kDa) peso molecular. O HAFi atuaria nos receptores de membrana celular CD44, tendo como resposta a hiperplasia epidérmica e o aumento da síntese de ácido hialurônico pelos queratinócitos.

Os retinoides tópicos também são capazes de estimular a hiperplasia epidérmica, a síntese de ácido hialurônico e a expressão de CD44 e de HA sintetase, além de prevenir a depleção de ácido hialurônico e CD44, induzida pela radiação ultravioleta.

Já foi demonstrado que a utilização de retinaldeído em lesões de líquen escleroatrófico foi capaz de reparar a espessura da epiderme e a expressão de CD44 em humanos.

A partir desses dados, realizou-se um estudo com o retinaldeído associado à HAFi em pele atrofica de pacientes portadores de dermatoporose. O resultado foi de hiperplasia epidérmica, aumento do conteúdo de ácido hialurônico na epiderme e derme restaurando a função de barreira cutânea. Esses achados sugerem que defeitos na interação do CD44 e ácido hialurônico tem papel importante no desenvolvimento da dermatoporose e devem ser considerados alvos para novas estratégias terapêuticas. Um resumo da abordagem terapêutica da dermatoporose encontra-se na Figura 64.17.

■ Outras formas de recuperação da barreira epidérmica no idoso

Os esfoliantes químicos são compostos que causam descamação superficial, pela capacidade de romper ligações intercelulares no estrato córneo. O uso de alfa-hidroxiácidos (AHA), beta-hidroxiácidos (BHA), poli-hidroxiácidos (PHA) e ácidos biônicos aumentam a descamação e o *turnover* celular, proporcionando uma pele mais lisa, suave e com brilho. No entanto, dependendo da concentração e do pH, os AHA provocam uma epidermólise não desejada.

Quando usados na concentração de 10% ou menos e com um pH no mínimo de 3,5, têm a capacidade de normalizar a descamação, assim como hidratar a pele sem causar grande irritação. É nessa condição que são utilizados nos cosmecêuticos.

Pesquisas indicam que o ácido glicólico a 8% ou o ácido láctico a 8% 2 vezes/dia, durante 4 semanas, regularam a função de barreira do estrato córneo e resultaram na manutenção normal da perda de água transepidérmica e em visível melhora da descamação.

Os alfa-hidroxiácidos também aumentam a espessura da epiderme em peles atroficas e a síntese de glicosaminoglicanos e de fibras colágenas e normalizam o tecido elástico, proporcionando um efeito antienvhecimento. Existem algumas evidências do seu efeito no aumento da matriz extracelular, na melhora da qualidade das fibras elásticas e na maior densidade do colágeno dérmico, com atenuação clínica das rugas finas e das hiperpigmentações.

No idoso, o AHA pode ser usado tanto na face quanto nas áreas expostas dos antebraços, dorso das mãos, pernas e pés, proporcionando melhora da hidratação, da função de barreira e do envelhecimento cutâneo. Os efeitos dos AHA são similares à tretinoína, sendo que essa última apresenta uma maior probabilidade de irritação.

Os beta-hidroxiácidos também são usados em cosmecêuticos para a pele do idoso. O ácido salicílico é a referência mais usada dos BHA e é o mais antigo de todos. Tem a capacidade de diminuir a adesão dos corneócitos e, portanto, está indicado nos casos em que há hiperqueratose e aumento da coesão entre os queratinócitos.

Seu efeito queratolítico possibilita que seja indicado na psoríase, na dermatite seborreica, na acne, em verrugas e em

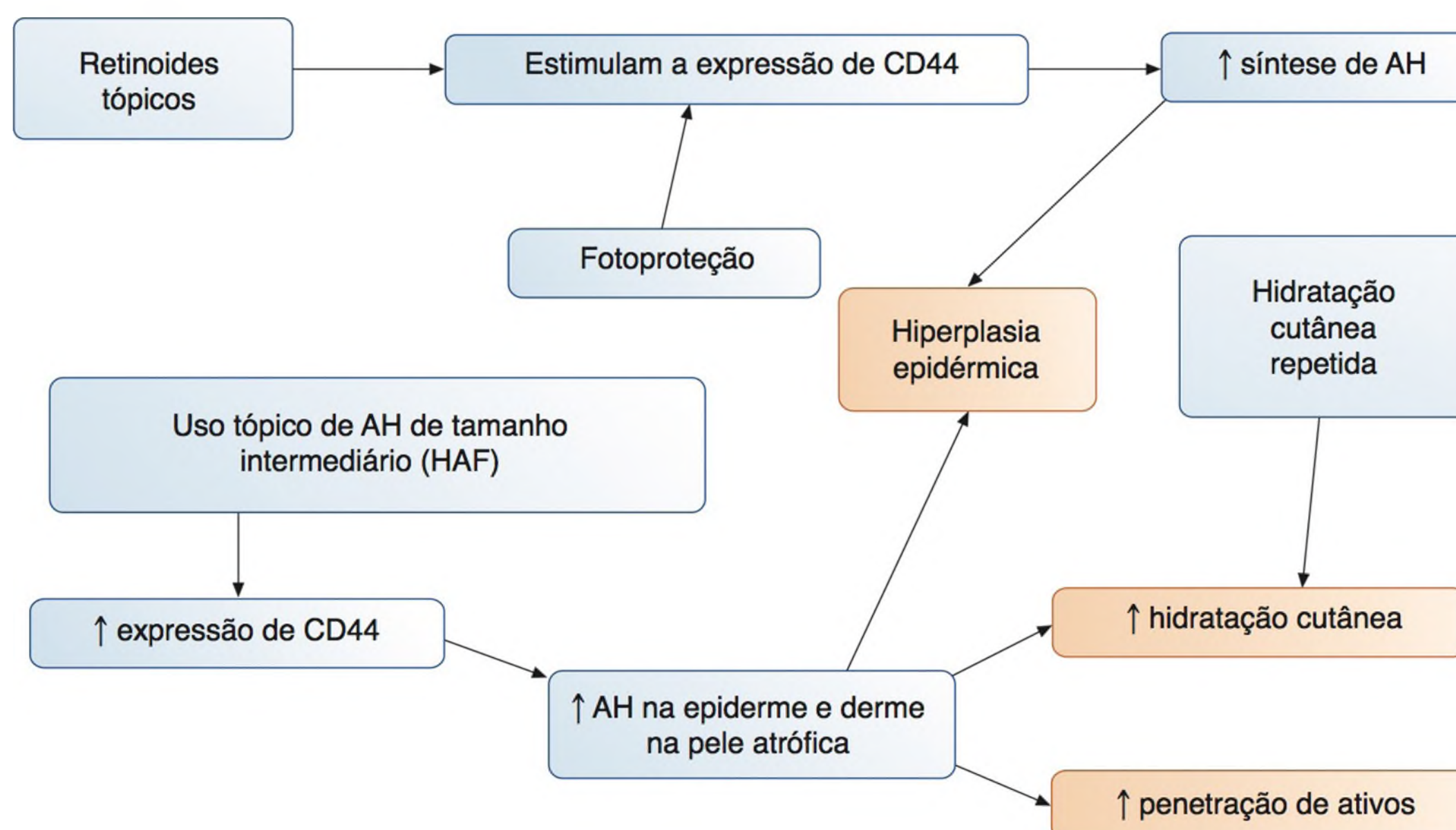


Figura 64.17 Abordagem terapêutica da dermatoporese: linhas gerais.

calosidades, em concentrações variadas. Já o efeito antienvhecimento restringe-se à epiderme e, provavelmente, se deve à sua capacidade esfoliante.

Entre os PHA, ácidos orgânicos carboxílicos, estão a glucinolactona, a gluco-heptonolactona e os ácidos biônicos, como o lactobiônico e o maltobiônico. Além dos efeitos hidratante, esfoliante leve e antienvhecimento, melhoram a barreira cutânea contra irritantes químicos, podendo ser usados em peles sensíveis e com certo grau de irritação.

Os hidroxiácidos são utilizados isoladamente ou combinados entre si ou com outros compostos. A combinação de AHA/PHA/ácido biônico é bastante efetiva na hiperqueratose plantar, condição frequente no idoso.

■ Envelhecimento cutâneo

Com o aumento da expectativa de vida e a melhora nas condições de saúde, o indivíduo acima de 60 anos passou a se preocupar também com a melhora na aparência e na qualidade funcional de sua pele.

Retinoides

Após a primeira pesquisa demonstrar os benefícios da aplicação tópica do ácido *all-trans*-retinoico na pele envelhecida, inúmeros estudos controlados comprovaram sua eficácia. Os retinoides são um grupo de compostos naturais e sintéticos com atividade semelhante à da vitamina A. Entre eles, a tretinoína, ou ácido *all-trans*-retinoico, nas concentrações de 0,025%, 0,05% e 0,1%, ainda é o padrão-ouro no tratamento do fotoenvhecimento. Pela ocorrência frequente de irritação pelo uso da tretinoína, não é possível sua utilização em produtos cosmecêuticos, porém, é sem dúvida, o produto de maior impacto na pele envelhecida.

No idoso, o ideal é usar, de início, a tretinoína em concentrações menores, aumentando-as gradativamente ou reduzindo a frequência de suas aplicações. Sempre que possível, convém associá-la a hidratantes, a fim de minimizar a irritação e a descamação visível (Figura 64.18). Exatamente pela irritação que a tretinoína pode ocasionar, há um grande interesse

em atingir seus efeitos benéficos a partir de seus precursores, como o retinol, o retinil-éster e o retinaldeído.

O retinol, desde que em concentrações de 0,3 até 4%, e o retinaldeído, nas concentrações de 0,05 a 1%, são permitidos nos cosmecêuticos e eficazes, apesar de inferiores à tretinoína. O retinol é 20 vezes menos efetivo que a tretinoína e a concentração cutânea de tretinoína com seu uso é 1.000 vezes menor. Os produtos existentes no mercado com retinol têm, em geral, concentrações muito inferiores às necessárias, de 0,075 a 0,3%, porém, são muito menos irritantes. Mais recentemente, foram demonstrados efeitos similares à tretinoína, com seu derivado sintético adapaleno, com menor efeito irritativo; no entanto, são necessários mais estudos randomizados e comparativos.

É comum a pele envelhecida apresentar hiperpigmentações e, nesses casos, a associação de retinoides, como despigmentantes, hidroquinona e ácido kójico, auxiliam na melhora clínica do quadro.

A associação de substâncias antienvhecimento em peles idosas é habitual, tendo um agente retinoide como composto principal (Figura 64.19).

Vitaminas

A vitamina C, desde que na forma de ácido ascórbico levógero e nas concentrações de 5 a 15%, é conhecida como um potente antioxidante e clareador, pela sua capacidade de inibição da tirosinase. Tem ação anti-inflamatória, o que reduz o eritema após a aplicação de *laser* ou *peeling*.

Estudos realizados na pele de voluntários, com vitamina C a 5% comparada com placebo, usada durante 6 meses, demonstraram significativa melhora clínica, histológica e ultraestrutural na derme humana, com aumento da expressão do mRNA para colágeno dos tipos I e III, para enzimas relacionadas com a síntese de colágeno e para inibidores teciduais das metaloproteinases.

O estudo de Fitzpatrick e Rostan (2002) avaliou o efeito da vitamina C a 10% comparada com o veículo na metade da face de 10 voluntários, durante 12 semanas, revelando grande melhora clínica e formação de colágeno, ao exame histopatológico.



Figura 64.18 Descamação da pele com uso de creme de tretinoína 0,05%.

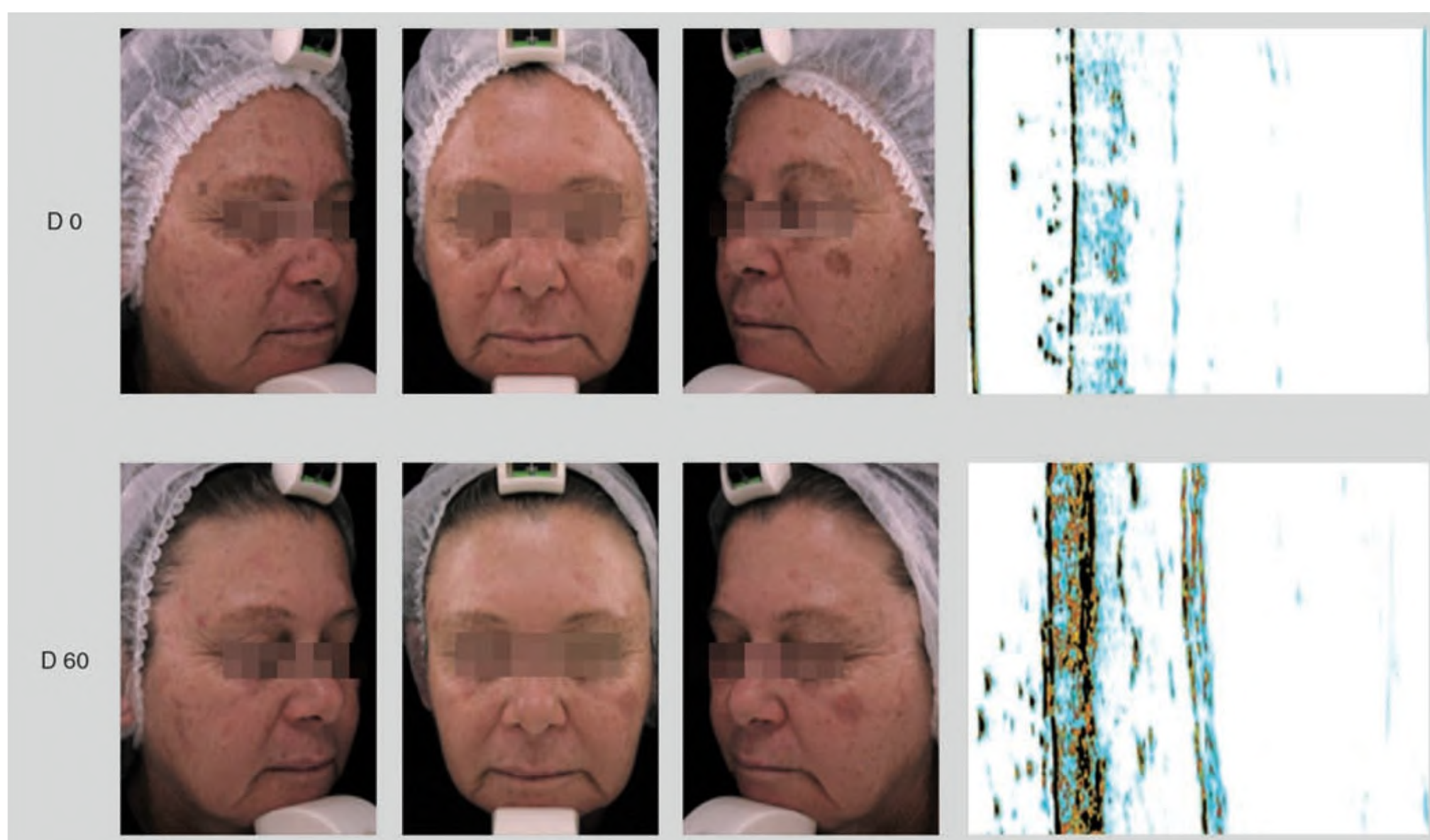


Figura 64.19 Evolução clínica e ultrassonográfica da pele de paciente idosa após uso de produto cosmecêutico à base de retinaldeído, ácido glicólico e nicotinamida para fotoenvelhecimento, à noite, por 60 dias. Nota-se melhora clínica de textura, pigmentação e viço cutâneos, bem como redensificação ultrassonográfica da derme. (Cortesia: Theraskin Farmacêutica Ltda.)

Para que haja maior aporte de ácido L-ascórbico na pele, o pH da formulação deve ser abaixo de 3,5. As formulações com o ácido L-ascórbico são instáveis, devido à sua oxidação quando exposto ao ar. Por isso, são utilizados seus derivados, como ascorbilafosfato de magnésio e ascorbila 6-palmitato na maioria dos cosmecêuticos. No entanto, para que esses derivados reproduzam os efeitos do ácido L-ascórbico, eles devem ser hidrolisados, e essa hidrólise ainda não está bem documentada.

A vitamina E é o antioxidante lipídico mais encontrado no corpo, e localiza-se nas camadas mais profundas do estrato córneo. Sua principal função é impedir a peroxidação lipídica; mas, se for oxidada, tal vitamina pode ser restaurada pela vitamina C. Existem oito formas moleculares, sendo o alfatocopherol a mais utilizada. Ao se combinar na mesma formulação a vitamina C com a vitamina E a 1%, houve elevação da proteção contra o ultravioleta, se comparado ao uso isolado de cada vitamina.

Fatores de crescimento

Atualmente, os estudos com fatores de crescimento endógenos têm demonstrado resultados clínicos convenientes para o tratamento do envelhecimento cutâneo. Esses cosmecêuticos utilizam fatores de crescimento endógenos obtidos de fibroblastos humanos, fetais ou neonatais, cultivados *in vitro*.

Apesar do seu grande peso molecular (maior que 15.000 Da), as pesquisas indicam que tais grandes moléculas hidrofílicas são capazes de agir sobre as células da derme, quando usadas topicamente.

Um dos mecanismos descritos é a penetração por folículos pilosos, glândulas sudoríparas ou epiderme com integridade comprometida, seguida de interação com células epidérmicas, que produzirão sinais para os fibroblastos da derme. Portanto, os fatores de crescimento endógenos são cosmecêuticos promissores para o tratamento do envelhecimento cutâneo, mas que ainda devem ser avaliados por ensaios clínicos.

Aminoácidos

Alternando a sequência de aminoácidos, o número de aminoácidos e a utilização de seus derivados, é possível chegar a uma variedade interminável de peptídeos. Alguns deles são interessantes para a indústria de cosméticos, como o Matrixil® (palmitoil-lisina-treonina-treonina-lisina-serina ou pal-KT-TKS), o Argireline® (acetil-glutamato-glutamato-metionina-glutamina-arginina-arginina ou Ac=EEMQRR) e o cobre-tripeptídeo (cobre-glicina-histidina-lisina ou Cu-GHK).

O Matrixil® é um fragmento de colágeno humano que estimula a nova síntese de colágeno e a cicatrização de feridas. O Matrixil® sintético também é capaz de estimular a produção de colágeno *in vitro*. É muito bem tolerado, sem alterar a barreira cutânea e a perda de água transepidérmica. Portanto, tem boa indicação para a pele idosa e pode ser associado à hidroquinona, quando se quer ter um efeito antienvhecimento e despigmentante e houver irritação com tretinoína ou ácido glicólico. Já o Argireline® ou acetil hexapeptídeo-3 é um peptídeo sintético que inibe a liberação de acetilcolina, relaxando a musculatura envolvida na formação de rugas de expressão. Usado a 10%, tem baixa toxicidade, se comparado com a toxina botulínica.

Outro estudo recente demonstrou melhora das rugas de expressão do terço superior de face, boca e pescoço com o uso de creme de toxina botulínica estabilizada, por 12 semanas.

A pesquisa apresenta limitações e são necessários mais dados para avaliar sua eficácia e sua segurança.

O cobre-tripeptídeo, em modelos laboratoriais, também estimula a síntese de colágeno e inibe as metaloproteinases, porém também são necessários mais estudos em humanos para avaliar sua eficácia.

Fotoproteção

É comum em idosos, principalmente aqueles de pele mais clara, o surgimento de múltiplas queratoses actínicas, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular, particularmente na área da pele exposta várias vezes ao sol. Sem dúvida, a fotoproteção é fundamental para prevenir danos ao DNA causados pela radiação ultravioleta. Outra estratégia, no entanto, seria aumentar a reparação dos danos de DNA depois de sua ocorrência, antes de causarem lesões ou, ainda, utilizar substâncias antioxidantes com potencial anticarcinogênico.

A proteína T4 endonuclease lipossomada, usada diariamente em pacientes portadores de xeroderma pigmentoso, reduziu a incidência de queratoses actínicas e carcinomas basocelulares em estudo duplo-cego e randomizado. Em pesquisa mais recente em indivíduos normais, portadores de queratoses actínicas, também foram revelados os mesmos resultados satisfatórios.

Apesar dos resultados há necessidade de mais estudos para avaliar melhor sua segurança, eficácia e concentração ideal.

Polifenóis

Os polifenóis, por terem propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antioxidantes, são considerados como potenciais protetores contra o câncer de pele. Entre os mais estudados estão as catequinas do chá verde, as proantocianidinas das sementes de uva, a silibilina (princípio ativo da silimarina) e o resveratrol do vinho tinto.

Geralmente, os polifenóis são pigmentados, sendo amarelos, vermelhos ou purpúricos, e podem absorver a radiação ultravioleta. Esta absorção envolve todo o espectro de UVB e parte do espectro de UVA e UVC. Entre os efeitos anti-inflamatórios, está a inibição da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e, conseqüentemente, dos metabólitos das prostaglandinas, ambos induzidos pela radiação UV e participantes da carcinogênese.

Silibilina e resveratrol

Ambos inibem a expressão da enzima ornitina descarboxilase, envolvida na formação do câncer induzido por UVB.

Chá verde

Rico em catequinas, apresentou propriedades imunomoduladoras. O chá verde tem quatro catequinas, consideradas os principais polifenóis: epicatequina (EC), epicatequina 3-galato (ECG), epigallocatequina (EGC) e epigallocatequina 3-galato (EGCG). As evidências de que as catequinas pudessem ter efeito protetor contra o câncer de pele causado pelos raios ultravioleta vieram de estudos *in vitro* e em ratos. Dessas quatro catequinas, a EGCG é a mais potente.

O chá verde pode ser utilizado na forma de cosmecêutico, desde que este seja emulsão hidrofílica. Tem, portanto, propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticarcinogênicas demonstradas largamente em estudos *in vitro* ou em animais. Os estudos na pele humana demonstraram que uma solução composta por frações do chá verde, em concentrações de 1 a 10%, preveniu o eritema pela radiação UV e, no exame microscópico da pele, reduziu o número das *sunburn cells* e o dano

às células de Langerhans. A proteção máxima foi obtida com a concentração a 10%. Após a radiação UVB, ocorre migração de neutrófilos e macrófagos CD11b+. Ambos produzem espécies reativas de oxigênio (ERO), e o macrófago CD11b+, ao interagir com o linfócito T, diminui a resposta imune.

O chá verde é capaz de inibir essa resposta e ainda aumentar o número de células de Langerhans, que contrapõem a ação dos macrófagos CD11b+. Além disso, os polifenóis do chá verde estimulam a resposta imune celular, inibindo a produção de interleucina 10 e aumentando a interleucina 12.

A EGCG pode modular a apoptose na pele submetida à radiação UV ao agir sobre a expressão da Bcl-2 (antiapoptótica) e da Bax (apoptótica). Desse modo, ela reduz os efeitos imediatos da queimadura solar e inibe a fotocarcinogênese.

A radiação UV danifica o DNA celular, com formação de dímeros de ciclobutano-pirimidina (CPD) que, por sua vez, estão envolvidos na indução de imunossupressão e neoplasia cutânea. Estudos com as catequinas mostram que, apesar de não inibirem a formação de CPD, elas promovem uma rápida reparação do DNA por meio do estímulo da interleucina.

Isoflavonas

A genisteína é uma das isoflavonas da soja que têm sido usadas como tratamento alternativo na menopausa. Alguns estudos *in vitro* demonstraram suas propriedades anticarcinogênicas e bloqueadoras de danos agudos e crônicos provocados pela radiação UVB. Existe uma perspectiva de que possa ser efetiva na proteção da pele contra o fotodano e também no controle de hiperpigmentações, como o melasma.

► Conclusão

A senescência é uma condição inevitável a todos os seres vivos. Com a longevidade atingida pelos seres humanos, graças ao maior acesso aos serviços de saúde e às tecnologias médicas que surgiram nas últimas décadas, muitos são os pacientes nessa faixa etária que nos procuram nos consultórios. Devemos atendê-los de maneira a lhes oferecer uma atenção cosmética, ensinando-os a manter um bom estado cutâneo, além de ajudá-los no que for possível por meio dos cosmeceuticos comercialmente disponíveis. Nos idosos, é importante não dar falsas expectativas quanto ao rejuvenescimento a partir de produtos tópicos cosmeceuticos, evitar o uso concomitante de vários princípios ativos e não se esquecer de que defeitos na barreira cutânea são as principais causas de dermatite ocasionada por cosmeceuticos. Indicações básicas de limpeza, hidratação e fotoproteção são a base de tudo, além de serem economicamente viáveis e de resposta quase que imediata. A busca pelo melhor princípio ativo é a ciência dos dermatogeriatras; esperamos ter contribuído para tal neste capítulo.

► Bibliografia

- Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Photoaging. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(2): 95-102.
- Baranda L, González-Amaro R, Torres-Alvarez B, Alvarez C, Ramírez V. Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. *Int J Dermatol*. 2002; 41 (8): 494-9.
- Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007; 211: 241-51.
- Bergstrom KG. Beyond tretinoin: cosmeceuticals for aging skin. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8 (7): 674-7.
- Bermann PE. Aging skin: causes, treatment, and prevention. *Nurs Clin N Am*. 2007; 42 (3): 485-500.
- Bertin C, Zunino H, Lanctin M *et al*. Combined retinol-lactose-glycolic acid effects on photoaged skin: a double-blind placebo controlled study. *Int J Cosmet Sci*. 2008; 30 (3): 175-82.
- Bisset DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg*. 2005; 31 (7 Pt 2): 860-6.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2009; 27 (5): 435-45.
- Boukamp J. Ageing mechanism: the role of telomerase. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(7):562-65.
- Boukamp J. Telomere loss and skin aging. *Int J Cosm Sci*. 2004; 26: 303.
- Boyes T *et al*. Reduced number of actinic keratoses with topical application of DNA repair enzyme creams. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(12): 1518-21.
- Bruce S. Cosmeceuticals for the attenuation of extrinsic and intrinsic dermal aging. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7 (2 Suppl): s17-22.
- Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2007; 20(5): 314-21.
- Chajchir I, Modi P, Chajchir A. Novel topical BoNTA (CosmeTox, Toxin Type A) cream used to treat hyperfunctional wrinkles of the face, mouth, and neck. *Aesth Plast Surg*. 2008; 32 (5):715-22.
- Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photoaging. *J of Dermatol*; 2007; 34(9): 593-600.
- Chung JH, Yano K, Lee MK, Youn CS, Seo JY, Kim KH, Cho KH, Eun HC, Detmar M. Differential effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 1437-42.
- Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S *et al*. Profilometric evaluation of photo-damage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39(6):960-5.
- Damian DL, Patterson CR *et al*. UV-radiation induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol*. 2008; 128 (2): 447-54.
- Didierjean L, Tran C, Sorg O *et al*. Biological activities of topical natural retinaldehyde. *Dermatology*. 1999; 199 (Suppl.): 19-24.
- Draelos ZD, Thaman LA. *Cosmetic formulation of skin care products*. 1st ed. New York: Taylor & Francis; 2006.
- Draelos ZD. *Cosmeceuticos*. 1st ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- Draelos ZD. *Cosmetic dermatology: products and procedures*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- Ebner F, Heller A, Rippke F *et al*. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (6): 427-33.
- El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, Ahmad H.; Uitto J. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol*. 2002; 11(5): 398-405.
- Elias PM. Physiological lipids for barrier repair in dermatology. In: Draelos ZD, editor. *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 63-70.
- Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 514-25.
- Farris PK. Cosmeceuticals vitamins: vitamin C. In: Draelos ZD, editor. *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 51-6.
- Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg*. 2005; 31 (7 Pt 2): 814-8.
- Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002 Mar; 28(3): 231-6.
- Fluhr JW, Darlenski R, Surber C. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (1): 23-34.
- Foote JA, Ranger-Moore JR, Einspahr JG *et al*. Chemoprevention of human actinic keratoses by topical DL-alpha-tocopherol. *Cancer Prev Res*. 2009; 2 (4): 394-400.
- Gall Y. Hyaluronic acid: structure, metabolism and implication in cicatrisation. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137 (1 Suppl): s3-8.
- Geesin JC, Darr D, Kaufman R *et al*. Ascorbic acid specifically increases type I and type III pro-collagen messenger RNA levels in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1998; 90 (4): 420-4.
- Gilchrest BA, Krutmann J. *Envelhecimento cutâneo*. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- Gilchrest BA. Biochemical and molecular changes in photodamaged skin. In: Gilchrest BA, editor. *Photodamage*. Massachusetts: Blackwell Science; 1995. p. 168-184.
- Gloor M, Senger B, Gehring W. Do dexpanthenol/glycerin combinations achieve better skin hydration than either component alone? *Aktuelle Dermatol*. 2002; 28: 402-5.

- Griffiths CEM, Russman AN, Majmudar G *et al.* Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med.* 1993; 329 (8): 530-5.
- Griffiths CEM. Drug treatment of photoaged skin. *Drugs Aging.* 1999; 14 (4): 289-301.
- Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH, Edison BL. The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis.* 2004; 73 (2 Suppl): 3-13.
- Guiraud AP. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(2 Suppl): s1-4.
- Hachem J-P, De Paepe K, Kaufman L, Rogiers V, Roseeuw D. The effect of two moisturizers on skin barrier damage in allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 136-8.
- Hordinsky M, Sawaya M, Roberts JL. Hair loss and hirsutism in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2002; 18(1): 121-33.
- Ivié NP. Skin aging. *Acta Dermatoven.* 2008; 17 (2): 47-51.
- Izikson L, English JC, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55 (2): 193-208.
- Kang S, Duell EA, Fisher GJ *et al.* Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristics of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 549-56.
- Kang S, Voorhess JJ. Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39 (2 Pt 3): S55-61.
- Kaya G *et al.* Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44- dependent mechanism. *PLoS Medicine.* 2006; 3(12): e493.
- Kaya G, Jacobs F, Prins C, Viero D, Kaya A, Saurat JH. Deep dissecting hematoma. An emerging severe complication of dermatoporosis. *Arch Dermatol.* 2008; 144 (10): 1303-8.
- Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. *Dermatology.* 2007; 215 (4): 284-94.
- Kurlandsky SB, Xiao JH, Duell EA *et al.* Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 1994; 269 (52): 32821-7.
- Leblanc K, Christensen D, Orsted HL. Prevention and treatment of skin tears. *Wound Care Canada.* 2008; 6 (1) 14-32.
- Mahoney MG, Brennan D, Starcher B *et al.* Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. *Exp Dermatol.* 2009; 18 (3): 205-11.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatology.* 2007; 214: 352-360.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol.* 2009; 27 (5): 469-74.
- Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007; 20 (5): 350-9.
- Menz HB, Zammit GV, Munteanu SE. Plantar pressures are higher under callused regions of the foot in older people. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 375-80.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302 (2): 71-83.
- Nusgens BV, Humbert P, Rougier A *et al.* Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagen I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase I in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001; 116 (6): 853-9.
- Palmer DM, Kitchin JS. Oxidative damage, skin aging, antioxidants and a novel antioxidant rating system. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9 (1): 11-5.
- Patel N, Spencer LA, English JC, Zirwas MJ. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55 (4): 647-56.
- Pereira SM. Alteração na pele do idoso. In: Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR, editores. *Tratado de dermatologia.* São Paulo: Atheneu; 2010. p. 901-55.
- Pinnell SR. Regulation of collagen biosynthesis by ascorbic acid: a review. *Yale J Biol Med.* 1985; 58 (6): 553-9.
- Polat M *et al.* Generalized pruritus. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9(1): 39-44.
- Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008; 21 (2): 75-80.
- Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(1): 1-19.
- Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007; 16(7): 618-25.
- Roenigk HH. Treatment of aging face. *Dermatol Therapy.* 2000; 13: 141-53.
- Rokhsar CK, Lee S, Fitzpatrick RE. Review of photorejuvenation: devices, cosmeceuticals, or both. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1166-78.
- Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E *et al.* Topical retinaldehyde on human skin: biological effects and tolerance. *J Invest Dermatol.* 1994; 103 (6): 770-4.
- Saurat JH, Sorg O, Didierjean J. New concepts for delivery of topical retinoid activity to human skin. In: Nau H, Blaner WS, editors. *Retinoids. The biochemical and molecular basis of vitamin A and retinoid action.* Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 521-38.
- Saurat JH. Dermatoporosis. The functional side of skin aging. *Dermatology.* 2007; 215 (4): 271-2.
- Seite S, Zucchi H, Septier D, Igondjo-Tchen S, Senni K, Godeau G. Elastin changes during chronological and photo-ageing: the important role of lysozyme. *JEADV.* 2006; 20(8): 980-987.
- Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clin Dermatol.* 2008; 26 (6): 633-5.
- Silva MR, Carneiro SCS. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. *J Cosmetic Dermatol.* 2007; 6: 40-50.
- Singh M, Griffiths CEM. The use of retinoids in the treatment of photoaging. *Dermatol Ther.* 2006; 19 (5): 297-305.
- Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2006; 19(5): 289-96.
- Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs.* 2005; 65 (8):1061-72.
- Summers RS, Summers B, Chandar P, Feinberg C, Gursky R, Rawlings AV. The effect of lipids, with and without humectant, on skin xerosis. *J Soc Cosmet Chem.* 1996; 47: 27-39.
- Tagami H. Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300 (1 Suppl): s1-s6.
- Tzellos TG. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 1028-35.
- Varani J, Fisher GJ, Kang S *et al.* Molecular mechanisms of intrinsic skin aging and retinoid-induced repair and reversal. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1998; 3 (1): 57-60.
- Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006 Feb; 15(2): 83-94.
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI *et al.* Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine.* 7th 2008.
- Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2): 301-17.
- Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007; 157 (5): 874-87.
- Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23 (1): 48-56.
- Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(7): 600-607.

65

Pele Étnica

Mona L. S. Chiu

- Introdução, 642
- Pele étnica e pele caucasiana, 642
- Uso de cosmecêuticos na pele étnica, 643
- Conclusão, 649
- Bibliografia, 649

► **Introdução**

A dermatologia estética tem crescido bastante no mundo todo. Assim, os cosmecêuticos são alternativas mais convenientes à realização dos procedimentos estéticos e tornam-se cada vez mais populares. Por isso, vários consumidores se confundem com a infindável lista de produtos de venda livre e, com frequência, consultam dermatologistas para orientar sobre o uso dos mais diversos produtos deste segmento.

Estudos clínicos, com base em evidências, são essenciais para a prática da medicina. No entanto, embora tenha havido cada vez mais pesquisas relacionadas com cosmecêuticos nos últimos anos, ainda não existem grandes estudos controlados randomizados e bem conduzidos para assegurar a eficácia da maioria dos produtos. Além disso, grande parte das pesquisas é realizada em países ocidentais, nos quais a maioria dos pacientes estudados consiste em caucasianos com tipos de pele I a III na classificação de Fitzpatrick. Ainda que pessoas com pele étnica constituam a maioria da população mundial e os pacientes asiáticos compreendam mais da metade da população total da Terra, a literatura sobre esse tipo de pele ainda é limitada.

Neste capítulo, tentamos coletar as evidências mais atualizadas para o uso de cosmecêuticos na pele étnica.

► **Pele étnica e pele caucasiana**

■ **Classificação**

O termo pele étnica tem sido empregado em medicina para descrever pele não caucasiana e/ou com tendência maior à hiperpigmentação, tradicionalmente correspondente à classificação de Fitzpatrick tipos III-VI. A pigmentação da pele varia entre as diferentes etnias; no entanto, deve-se lembrar que, mesmo dentro do mesmo grupo étnico a coloração difere entre os indivíduos. Por exemplo, entre os chineses, a população no sudeste da China, em geral, tem pele mais escura do que a do norte do país.

A classificação da cor da pele foi estipulada originalmente por Fitzpatrick, que desenvolveu o *Fitzpatrick Skin Phototype System*, o qual define o tipo de pele com base na reação à radiação ultravioleta. A *Lancer Ethnicity Scale* (Escala de Etnia de

Lancer – LES), que calcula a eficácia e o tempo de recuperação em pacientes submetidos a procedimentos de *peeling* químico ou a *laser*, é outro sistema de classificação (Tabela 65.1).

■ **Estrutura e função da pele**

A diferença mais significativa entre a pele étnica e a dos caucasianos é a quantidade de melanina na pele. A pele étnica tende a apresentar quantidade mais elevada de melanina epidérmica do que a pele de caucasianos. Desse modo, o principal determinante da coloração da pele é a atividade de melanócitos, e não a densidade deles.

Já os melanossomas, localizados no citoplasma do melanócito, são os responsáveis pela biossíntese de melanina. Eles são transferidos dos dendritos do melanócito para queratinócitos vizinhos à epiderme. Assim, a variação na cor da pele depende do número e do tamanho dos melanossomas dentro do queratinócito. As pessoas de pele morena têm melanossomas grandes (os quais contêm mais melanina) em comparação com pessoas de pele mais clara, as quais são mais propensas a pequenos melanossomas agregados com menos melanina. Depois de transferidos para os queratinócitos, os melanossomas também degradam-se mais lentamente na pele morena. Graças a essas condições que diferenciam a quantidade de melanina dos melanossomas de caucasianos e pessoas de pele étnica, os melanossomas dos caucasianos tendem a ser mais elípticos, enquanto os dos de pele étnica são mais globosos.

Outra distinção entre a pele clara e a pele melanodérmica é que as peles mais escuras têm mais camadas de células cornificadas e maior teor lipídico. A pele negra tem fibroblastos maiores e em maior número e feixes de fibras de colágeno menores, além de mais macrófagos que a pele clara. Por sua vez, o pH é mais baixo na pele negra do que na pele clara e o tamanho do poro é menor em asiáticos, em comparação com outras etnias. Entretanto, não há dados conclusivos sobre a diferença na perda de água e no teor de água transepidérmicos.

■ **Principais preocupações cosméticas**

A maioria dos problemas cosméticos deve-se ao fotoenvelhecimento. As repetidas agressões à pele por radiação ultravioleta resultam em alteração da textura e da cor da pele. As manifestações comuns costumam ser mudança na textura da pele, formação de rugas, flacidez, hiperpigmentação e telangiectasia.

Tabela 65.1 Distribuição fototípica e geográfica de pele de Fitzpatrick.

Fotótipo de pele de Fitzpatrick	Resposta à exposição moderada ao sol	Cor da pele	Tipo LES	Localização geográfica ou etnia
I	Queima e não bronzeia	Branca-pálida	1	Norte da Europa
II	Queima e bronzeia minimamente	Clara	1 a 2	Norte da América, Europa Central
III	Queima e depois bronzeia bem	Branca mais morena	3 a 4	Sul e Centro da Europa, Mediterrâneo, judeus, Ásia (alguns chineses, japoneses, coreanos)
IV	Bronzeia, queimadura mínima a ausente	Castanho-clara	3 a 4	Índios da América Central/América do Sul, Ásia (chineses, coreanos, japoneses, tailandeses, vietnamitas, filipinos, polinésios)
V	Bronzeia, sem queimadura	Castanha	5	Norte da África, Oriente Médio, Arábia, Índia, Ásia (tailandês, filipino, polinésio, vietnamita)
VI	Bronzeia, sem queimar	Castanho-escura/preta	5	Centro, leste e oeste da África

Lancer ethnicity scale (LES): 1 = risco muito baixo; 2 = risco baixo; 3 = risco moderado; 4 = risco significativo; 5 = risco considerável.

As características do fotoenvelhecimento variam entre os indivíduos de diferentes etnias. Em geral, as rugas são uma característica predominante do fotoenvelhecimento em caucasianos, ao passo que distúrbios de pigmentação são as principais preocupações na pele étnica. O momento do fotoenvelhecimento também difere entre os indivíduos de pele clara e pele não caucasiana. Os sinais de fotoenvelhecimento são mais evidentes a partir dos 40 anos, na maioria dos caucasianos. Entretanto, podem não ser visíveis até os 50 e 60 anos em indivíduos de pele não caucasiana.

Um estudo realizado por Nouveau-Richard *et al.* (2005) revelou que o aparecimento das rugas é postergado em 10 anos em mulheres chinesas em comparação a caucasianas francesas com a mesma exposição à luz solar. Entretanto, os pontos pigmentados são muito mais prevalentes nas chinesas.

Já Morizot *et al.* (2004) avaliaram o envelhecimento da pele de mais de 500 mulheres do Japão (Sendai) e da França (Paris). Os resultados apontaram que o dano pelo sol e as rugas ocorreram em uma idade mais precoce e foram mais intensas nas francesas do que nas japonesas. No entanto, tal como nas chinesas, apareceram mais pontos pigmentados, e mais precocemente, nas japonesas do que nas francesas.

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) é comum na pele étnica após procedimentos estéticos, como tratamento a *laser* e *peeling* químico e em decorrência de acne. Tal evento deve-se ao fato de a pele étnica ter mais melanina na epiderme do que a pele de caucasianos. Por conseguinte, o uso de cosmecêuticos é uma boa alternativa para os procedimentos a *laser* ou o *peeling* químico profundo na pele étnica, a fim de corrigir problemas cosméticos (Figura 65.1).

Em asiáticos, a queratose seborreica é a principal lesão pigmentar em homens, ao passo que os lentigos são mais frequentes em mulheres.

O nevo bilateral adquirido das máculas semelhantes a Ota, ou máculas de Hori, é comum nas asiáticas (0,8%), porém raro nas caucasianas. O melasma é mais recorrente em índios, asiáticos e latino-americanos do que em caucasianos, particularmente durante idade fértil. Por sua vez, observa-se com frequência a HPI na cicatriz de acne na pele étnica, especialmente em descendentes de índios.

► Uso de cosmecêuticos na pele étnica

Conforme vimos, o distúrbio pigmentar é a principal preocupação cosmética com relação à pele étnica. Este capítulo trará uma discussão mais aprofundada sobre os cosmecêuticos clareadores da pele, sem, contudo, abandonar uma grande preocupação dos pacientes melanodérmicos: a prevenção e o tratamento das rugas.

■ Cosmecêuticos clareadores da pele

Atualmente, valoriza-se muito a pele de coloração uniforme ou mais clara. Muitos dos anúncios de cosmecêuticos têm enfatizado sua eficácia na remoção de manchas indesejáveis e na firmeza da pele. Existe uma lista infindável de substâncias que, teoricamente, são eficazes no clareamento da pele. Para os dermatologistas, é um desafio se familiarizar com a base científica dessas substâncias. A seguir, alguns dos principais agentes de clareamento cutâneo usados na pele étnica serão definidos. Os principais estão listados na Tabela 65.2.

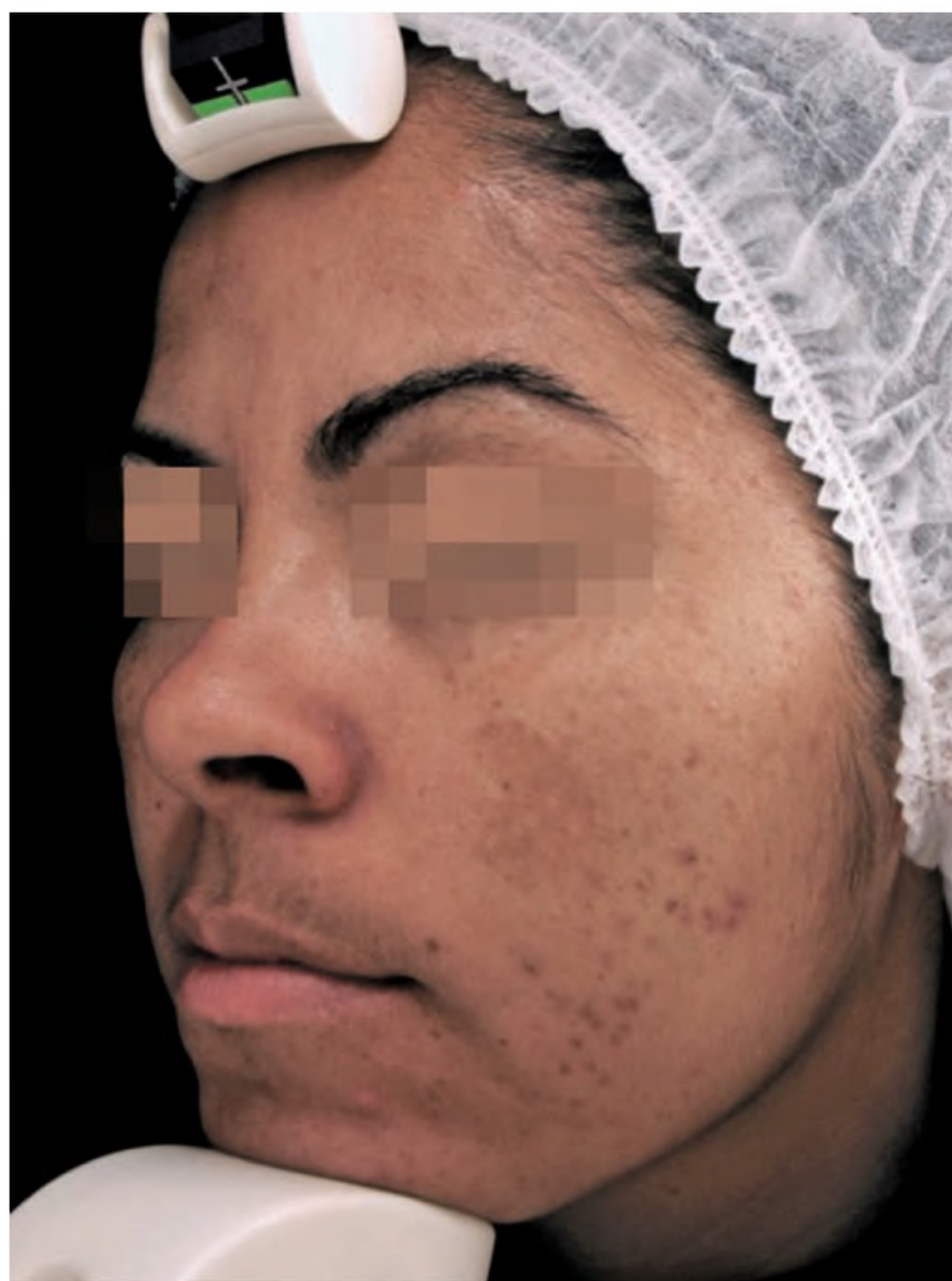


Figura 65.1 Hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma em paciente com fotótipo V. (Cortesia de Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP – Brasil.)

Hidroquinona

A hidroquinona é o agente clareador da pele mais tradicional e poderoso utilizado há mais de 50 anos. Funciona por meio da inibição da tirosinase, reduzindo a conversão de di-hidroxifenilalanina (DOPA) à melanina. Contudo, recentemente teve seu uso proibido como cosmecêutico de venda livre em diversos locais, como Japão, Europa e África do Sul. A proibição deveu-se ao temor de que ocorresse lesão ao DNA com base em estudos com roedores e pelo fato de causar leucemia. No entanto, não existem evidências de que o uso tópico de hidroquinona leve à malignidade interna ou ao câncer de pele.

Uma das principais preocupações para o uso em pele étnica é o risco de ocronose exógena (Figura 65.2), especialmente em mulheres de ascendência africana. Outro fator de risco para o desenvolvimento de ocronose é a alta concentração de hidroquinona. Os demais efeitos colaterais são dermatite de contato, hipopigmentação permanente e discromia das unhas.

As concentrações de hidroquinona mais prescritas são de 2 e 4%. Em geral, os cosmecêuticos contêm uma concentração mais baixa, que varia entre 0,2 e 2%. As indicações comuns para o uso de hidroquinona individualmente ou associada a outros agentes são HPI, melasma e lentigos.

O estudo realizado por Spencer em 1961 foi o primeiro a comprovar a eficácia da hidroquinona na hiperpigmentação. Nesse estudo, observou-se melhora de 45% em 98 pacientes com o tratamento de hidroquinona a 1,5 e 2%, sem quaisquer eventos adversos. Desde então, muitos estudos clínicos comprovaram a eficácia da hidroquinona e de seus derivados,

Tabela 65.2 Susbtâncias comuns encontradas em cosmecêuticos para o clareamento da pele e respectiva ação na pele étnica.

Ingredientes	Origem	Mecanismos de ação	Ação em pele étnica
Hidroquinona	Sintética	Inibe tirosinase	Associada ao ácido α-hidroxi e à vitamina E para hiperpigmentação Hidroquinona a 2%, para hiperpigmentação
Ácido kójico	Derivados de fungos	Inibe tirosinase	2% de ácido kójico em gel contendo 10% de ácido glicólico e 2% de hidroquinona, para melasma
Arbutina/ desoxiarbutina	Oxicoco, mirtilo, <i>bearberry</i> , folhas de uva-ursina, trigo e peras/sintética	Inibe tirosinase	Desoxiarbutina, para clareamento da pele
Ácido ascórbico/éster ascórbico	Frutas e vegetais/sintética	Inibe tirosinase	Ascorbila glicosídeo e niacinamida associados a ultrassonografia de alta frequência reduzem a hiperpigmentação
Alcaçuz	Raiz de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Inibe tirosinase	Melhora o melasma
Soja: inibidor de tripsina da soja e de Bowman-Birk	Soja	Inibe transferência de melanossoma	Redução de hiperpigmentação pós-inflamatória
Ácido azelaico	Trigo, centeio, cevada	Inibe tirosinase	Redução de hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma
Retinoides: retinol, retinaldeído, éster de retinil	Sintética	Inibe tirosinase e transferência de melanossomas	Hidroquinona a 4% e retinol a 0,15% microencapsulados com antioxidantes reduzem a hiperpigmentação
Niacinamida (vitamina B ₃)	Levedura, carne, peixe, leite, ovos, vegetais verdes e grãos de cereais	Inibe transferência de melanossomas	Niacinamida a 5% reduz hiperpigmentação (Hakozaki <i>et al.</i> , 2006) Niacinamida a 4% associada a vitamina E e provitamina B ₅ reduziram manchas e sinais de envelhecimento
N-acetilglicosamina (NAG)	Sintética	Inibe tirosinase	NAG associada a niacinamida, hexamidina e undecilenoil fenilalanina reduz hiperpigmentação

individualmente ou associada a outras substâncias químicas no tratamento da hiperpigmentação.

A fórmula de Kligman é a associação mais empregada no tratamento de melasma. Contém hidroquinona a 5%, tretinoína a 0,1% e dexametasona a 0,05%. Devido ao grande risco de irritações, despigmentação mosqueada e atrofia cutânea, entre outras manifestações clínicas, seu emprego foi praticamente abandonado.



Figura 65.2 Paciente asiático com ocronose. Não apresenta a habitual pigmentação aveludada difusa, mas diversos salpicados. (Cortesia do Prof. CL Goh, *The National Skin Center*, Singapore.)

Hoje em dia, formulações com modificações na composição tradicional de Kligman, com tolerabilidade e segurança maiores, dominam a prática clínica dermatológica. Um bom exemplo é a associação entre hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05% e fluocinolona acetonida a 0,01%. Essa combinação se mostra eficaz e segura no tratamento de melasma em 8 semanas, com 75% de redução no melasma ou na hiperpigmentação em mais de 70% dos pacientes. Entretanto, não se consideram tais fórmulas cosmecêuticos seguros: são medicamentos tópicos, sendo necessária a prescrição de um médico (Figura 65.3).

As fortes evidências da propriedade de despigmentação da hidroquinona levaram ao desenvolvimento de cosmecêuticos para clareamento da pele de fácil emprego. Dados preliminares mostraram resultados promissores em pele étnica.

Um estudo clínico duplo-cego randomizado foi realizado em mulheres com fotótipos IV a V de Fitzpatrick, a fim de avaliar a segurança e a eficácia de produtos tópicos na redução da hiperpigmentação. Um dos produtos continha hidroquinona, um alfa-hidroxiácido e vitamina E com octinoxato em comparação com outro produto contendo vitaminas A, C e E. Os dois produtos melhoraram significativamente a hiperpigmentação em um período de 12 semanas. Outro estudo usando hidroquinona a 2%, com um esquema cosmético de niacinamida, N-acetilglicosamina, hexamidina e undecilenoil fenilalanina, mostrou redução significativa de manchas pigmentadas e relacionadas com a melanina em pele clara, melhorando a uniformidade do tom da pele com os dois agentes durante 12 semanas.

Ácido kójico

O ácido kójico (5-hidroxi-2-[hidroximetil]-4-pirona) é um ingrediente encontrado comumente em cosmecêuticos para clareamento da pele na Ásia. É um derivado fúngico hidrofílico natural, produzido a partir de determinadas espécies de *Acetobacter*, *Aspergillus* e *Penicillium*. Aconselha-se a concentração de 1 a 3%. Funciona por meio da inibição da produção de tirosinase livre.



Figura 65.3 (A) Paciente com pele étnica pré-tratamento; (B) pós-tratamento diário com associação de hidroquinona a 4%, tretinoína a 0,05% e fluocinolona acetona a 0,01% e (C) após esquema de manutenção de 3 vezes/semana após 6 meses. (Cortesia de Galderma do Brasil, São Paulo/SP, Brasil.)

Demonstrou-se a eficácia do ácido kójico em pele étnica em um estudo por Lim, no qual o ácido kójico a 2% em um gel contendo ácido glicólico a 10% e hidroquinona a 2% foi comparado ao uso da mesma associação, porém sem o ácido kójico, em 40 chinesas com melasma epidérmico. Observou-se que 60% das pacientes tratadas com o ácido kójico associado apresentavam melhora acima 50% no melasma em comparação com 46,5% no grupo controle. O efeito colateral mais comum foi a dermatite de contato irritativa.

Arbutin

Arbutin, outra substância comum encontrada em cosmecêuticos, é um derivado da hidroquinona. Inicialmente, era usado por tribos de índios norte-americanos como antisséptico urinário.

Folhas de oxicoco, mirtilo e uva-ursina, além de trigo e tipos de pera, contêm arbutin. Inibe de modo competitivo irreversível a tirosinase e também o amadurecimento do melanosoma. É considerado menos citotóxico que a hidroquinona. Muitos cosmecêuticos oriundos do Japão contêm arbutina, em geral na concentração de 3%. O efeito de despigmentação é dose-dependente, porém, a hiperpigmentação paradoxal está relacionada com alta concentração.

A forma sintética, desoxiarbutin, tem maior poder de inibição da tirosinase que a de ocorrência natural. Dados recentes revelaram melhora elevada, com clareamento geral da pele e bom nível de segurança em comparação à hidroquinona, tanto na pele clara quanto nas pessoas de pele morena.

Ácido ascórbico

O ácido ascórbico é um antioxidante que interfere na melanogênese por meio da redução de O-dopaquinona a DOPA. Também altera a melanina da pessoa de pele mais escura para o castanho-claro. Entretanto, a propriedade hidrofílica e a instabilidade tornam o ácido ascórbico inadequado para uso como cosmecêutico.

Para superar esses problemas, foram sintetizados alguns ésteres de ascorbato, como o magnésio ascorbato-2-fosfato.

Funciona como uma forma mais estável de ácido ascórbico com o efeito de despigmentação. Tentaram-se alguns métodos para resolver o problema da penetração na barreira do estrato córneo. Um estudo no Japão associou a radiação de ultrassonografia de alta frequência ao gel de clareamento cutâneo tópico (ascorbila glicosídeo com niacinamida) em japonesas, as quais tiveram a hiperpigmentação reduzida.

Alcaçuz (licorice)

Os extratos de alcaçuz contidos em produtos naturais para despigmentação derivam da raiz de *Glycyrrhiza glabra*. É bastante usado no Egito e também é um ingrediente popular em marcas famosas de cosmecêuticos para clareamento da pele. Funciona dispersando a melanina, ao remover sua concentração epidérmica, inibindo a tirosinase de modo dose-dependente, a biossíntese de melanina, a produção de ânion superóxido e a atividade da ciclo-oxigenase. Tem um perfil de segurança muito bom e, em geral, é bem tolerado.

Um estudo realizado no Egito com 20 pacientes com melasma epidérmico revelou resolução completa ou quase completa da pigmentação em 80% dos pacientes tratados com creme de liquiritina a 1 g/dia, durante 4 semanas.

Em alguns casos, a *Glycyrrhiza glabra* pode estar associada a outros compostos para despigmentação, como os de origem botânica, como o belides (*Bellis perennis*) e a emblica (*Phyllanthus emblica*), a fim de aumentar seus resultados clínicos (Figura 65.4).

Soja

Os principais componentes da soja são fosfatidilcolina e ácidos graxos essenciais, fitosteróis, cálcio, potássio, ferro e proteases com ação inibitória da tripsina da soja (STI) e de Bowman-Birk (BBI). Os dois últimos componentes clareiam a pele e evitam a pigmentação pelos raios UV, ao inibir o receptor ativado por protease de queratinócito tipo-2 (PAR-2), que está envolvido na regulação da pigmentação.

Em um estudo com 60 mulheres com tipo cutâneo Fitzpatrick VI e HPI, 45 pacientes (75%) obtiveram melhora

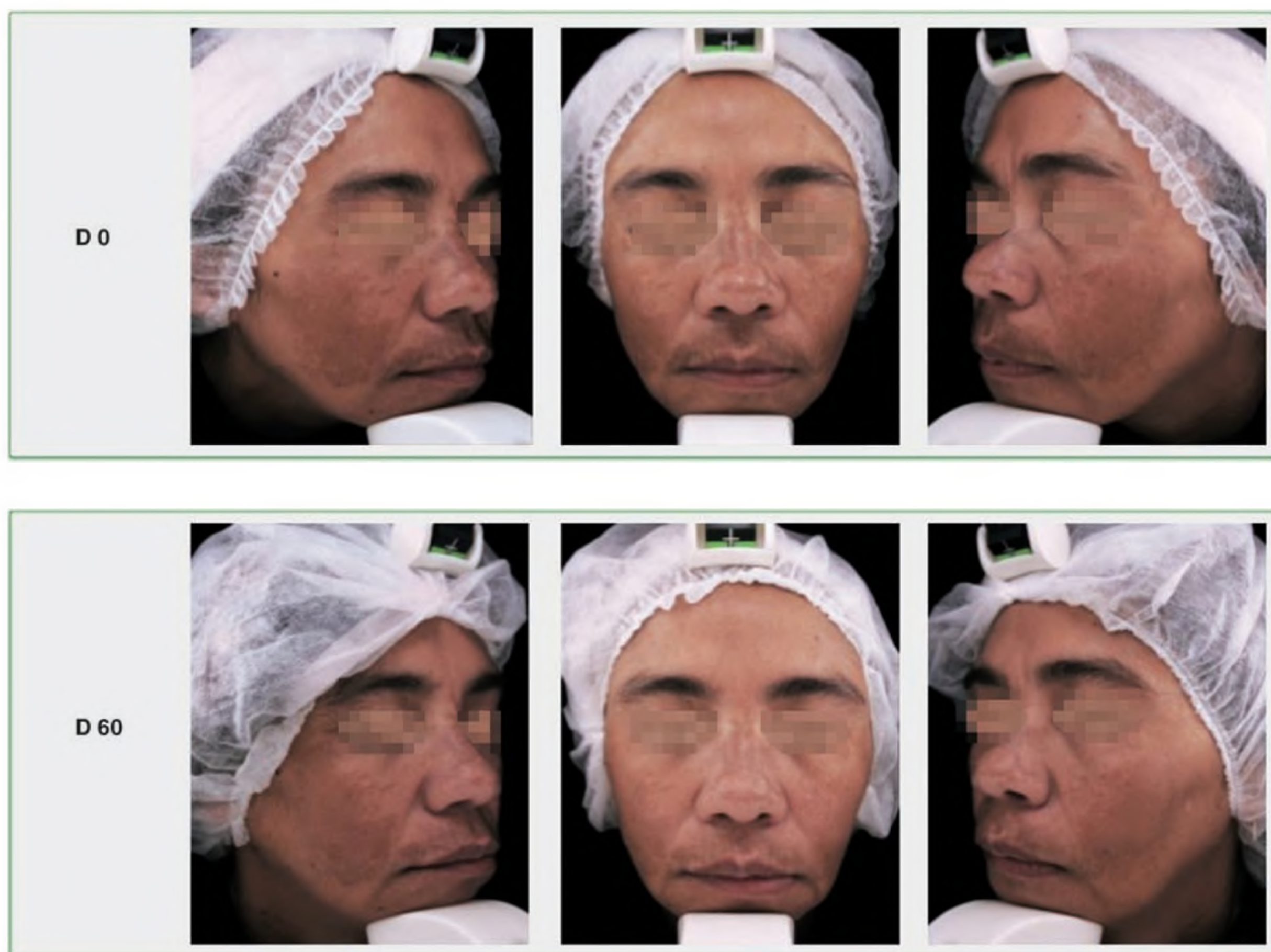


Figura 65.4 Paciente com fotótipo IV sob 60 dias de tratamento com associação comercial de alcaçuz, emblica e belides, 2 vezes/dia. (Cortesia de Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP – Brasil.)

da HPI após uso de produto à base de soja por 4 meses. Em outro estudo, no qual se avaliou o tratamento tópico para acne com ácido salicílico formulado com retinol e soja, as lesões HPI nesses pacientes, de fotótipos de Fitzpatrick III a V, apresentaram grande melhora após 16 semanas de tratamento.

No entanto, o uso de produtos à base de soja no tratamento de melasma ainda é controverso. Embora um estudo no Egito tenha concluído que o tratamento com soja tópica 2 vezes/dia durante 12 semanas era eficaz no tratamento de melasma, vale a pena ressaltar que altos níveis de estrogênio causam melasma. E, como a soja é capaz de se ligar ao receptor de estrogênio, é aconselhável evitar produtos à base de soja em pacientes com melasma. Contudo, são necessários outros estudos.

Deve-se atentar para o fato de os constituintes isolados de STI e BBI da soja não apresentam propriedades fitoestrogênicas e serem uma boa opção no tratamento de melasma. Assim, apenas a forma não fermentada da soja é eficaz no clareamento da pele, já que a STI e a BBI podem ser facilmente inativadas pelo calor e durante o processamento da soja e do leite de soja.

Ácido azelaico

O ácido azelaico é um dicarboxílico de nove carbonos saturado, não fenólico e de ocorrência natural, com a propriedade de clarear a pele por meio da inibição da tirosinase ao conter a síntese de DNA e de enzimas mitocondriais, provocando efeitos citotóxicos diretos no melanócito. Está bem estabelecido

no tratamento da acne, mas também tem sido usado para tratar melasma, lentigo maligno e outros distúrbios de hiperpigmentação. No entanto, o ácido azelaico não tem efeito de despigmentação na pele pigmentada normalmente, nas sardas, em lentigos ou em nevos senis, pois interfere seletivamente em melanócitos anormais, como os estimulados na HPI.

Estudos clínicos apresentaram eficácia no tratamento de HPI provocada por acne em pele étnica. Está disponível no EUA nas concentrações de 15 e 20% para o tratamento de acne, embora o uso na hiperpigmentação não esteja declarado nas especificações do produto. O uso em pele étnica baseia-se em algumas pesquisas. Há um estudo de 24 semanas em sul-americanos no tratamento de melasma, com resultados eficazes quando usado à concentração de 20%, equivalente à hidroquinona a 4%. Outra experiência, realizada nas Filipinas, mostrou que o ácido azelaico a 20% foi melhor que a hidroquinona a 2%.

Retinoides

O retinoide é bem conhecido por seu efeito clareador da pele. Funciona inibindo a transcrição da tirosinase e a dispersão de grânulos de pigmentos de queratinócitos. Assim, provoca descamação, acentua a renovação de células epidérmicas e reduz o tempo de contato entre queratinócitos e melanócitos, promovendo a perda rápida de pigmento por meio da epidermopose. Na prática, a concentração usada varia entre 0,01% e 0,1%. O efeito colateral mais comum é a dermatite irritante, com eritema, ressequidão e descamação.

Sua eficácia na redução da pigmentação foi comprovada em diversos estudos clínicos. É um dos componentes essenciais do melhor produto para despigmentação – a fórmula de Kligman mencionada anteriormente. Contudo, a dermatite irritativa significativa limitou o uso de tretinoína. Em 67% dos pacientes, foram observados efeitos colaterais moderados de descamação e eritema. Pacientes de pele morena que desenvolvem a dermatite decorrente de retinoides tópicos podem desenvolver HPI secundária à dermatite, ou seja, a denominada “hiperpigmentação por retinoides”.

Para superar o problema da irritação, desenvolveram-se derivados de retinoides com menor capacidade de irritação. Um dos retinoides sintéticos é o adapaleno. Tem maior seletividade que a tretinoína para determinados receptores de ácido retinoico. A eficácia e a segurança do gel de adapaleno a 0,1% foram avaliadas em um estudo aberto de 12 semanas em 65 pacientes africanos que apresentavam HPI associada à acne. Houve melhora significativa no grau de HPI em comparação com o estágio inicial. Apenas menos que 5% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais moderados a graves. Outro retinoide sintético, o creme de tazaroteno, a 0,1%, também reduziu de modo significativo a gravidade e a intensidade geral da doença e a hiperpigmentação em 18 semanas, em comparação com um estudo controlado com veículo aleatório duplo-cego em 74 pacientes com acne, de grupos étnicos raciais com pele mais escura. De modo geral, a substância foi bem tolerada, com os indivíduos apresentando apenas leve irritação na pele. Entretanto, assim como a tretinoína, o adapaleno e o tazaroteno estão restritos para uso como medicação. Nenhuma dessas substâncias é encontrada em cosmecêuticos.

Os retinoides cosmecêuticos tópicos disponíveis são os ésteres de retinil, o retinol (ROL), o retinaldeído (RAL) e o grupo de oxoretinoides. ROL e RAL são considerados alternativas eficazes ao ácido retinoico e com menos irritação. Na pele, o ROL é oxidado até o RAL, o qual, por sua vez, oxida-se até o ácido retinoico (RA), a forma biologicamente ativa da vitamina A.

Normalmente, os retinoides são moléculas lipofílicas que penetram na epiderme. Um estudo demonstrou as características específicas de penetração de ROL e RAL na pele humana *in vivo*, medindo-se os níveis da enzima cutânea citocromo P450-dependente RA 4-hidroxilase (CP450-RAH). Esta enzima é ativada pelo ácido retinoico na pele e, por conseguinte, sua indução pode ser utilizada como indicador da penetração de ROL e RAL e do metabolismo até o RA. O estudo encontrou uma indução significativa nesta enzima após a aplicação tópica de ROL e RAL na pele humana *in vivo*. Após 48 h de oclusão, tanto o ROL quanto o RAL (0,025% e acima) aumentaram a atividade da enzima de modo significativo, ao passo que concentrações menores não provocaram indução significativa. O aumento da indução da enzima não foi linear e doses mais elevadas de ROL e RAL provocaram apenas pequenos incrementos na atividade enzimática. O RAL foi melhor indutor de CP450-RAH que o ROL sob baixa concentração. Os resultados deste estudo comprovaram que o limiar da concentração para penetração e metabolismo de RAL e ROL até o RA é de 0,025%. Por conseguinte, é importante que a concentração de RAL e ROL em formulações cosméticas seja, no mínimo, de 0,025%.

Embora haja muitos dados sobre o retinoide prescrito tradicional, não existem dados clínicos para os retinoides disponíveis comercialmente (ROL e RAL). Realizou-se um estudo

clínico no qual o retinol a 10% e o ácido láctico a 7% substituíram a tretinoína a 0,1% e a dexametasona a 0,1%, respectivamente, na fórmula de Kligman e Willis para aplicação em pacientes com lesões hiperpigmentadas na face. Esta nova fórmula mostrou-se comparável à de Kligman e Willis, com a vantagem de prevenir a atrofia cutânea provocada por esteroides. Entretanto, nesta pesquisa, foi usada uma concentração muito alta de ROL, a qual raramente é encontrada em produtos comercialmente disponíveis.

Foi conduzido outro estudo em pacientes com fotótipos cutâneos de Fitzpatrick II a VI usando um produto inovador contendo hidroquinona a 4% microencapsulada e retinol a 0,15% associado a antioxidantes. O produto melhorou distúrbios na hiperpigmentação da face quando aplicado 2 vezes/dia durante 12 semanas. Sessenta e três por cento dos participantes apresentaram ou grande melhora (75% de melhora) ou clareamento completo (melhora geral igual ou superior a 95%) de suas lesões hiperpigmentadas ao final do período de tratamento de 12 semanas. Os avanços tiveram início já com 4 semanas.

Até o momento, não existem muitos dados clínicos sobre o uso de RAL na pele humana, embora esta substância tenha mostrado efeito de despigmentação até mais intenso do que o RA em camundongos. Outros retinoides cosmecêuticos, como o retinil palmitato e o retinil acetato, são ésteres de retinoide. Eles podem ser hidrolisados até o ROL e, a seguir, oxidados até o RA. Novamente, não existem informações sobre a pele humana. Eles nem mesmo são considerados eficazes contra o fotoenvelhecimento.

Em resumo, ainda são necessários mais dados clínicos para os retinoides comerciais disponíveis. Teoricamente, RAL, ROL e ésteres de retinoide podem exercer efeitos de despigmentação após conversão a RA na pele humana, sendo o último bem conhecido como componente fundamental em medicação clareadora poderosa prescrita.

Niacinamida (vitamina B₃)

A niacinamida é um derivado hidrossolúvel da niacina, um precursor na síntese das enzimas NAD e NADP envolvidas no metabolismo celular. Diminui a hiperpigmentação por inibir a transferência de melanossomas em 35 a 68%, sem afetar a atividade da tirosina, a produção de melanina, o número de melanócitos ou a viabilidade celular. Um estudo em japonesas empregando niacinamida a 5% apresentou uma diminuição da hiperpigmentação em 4 semanas. O estudo também demonstrou que a niacinamida a 2% associada a filtro solar em pacientes com bronzeamento facial clareava a coloração cutânea basal. Foi conduzido outro estudo em indianas no qual uma loção contendo niacinamida a 4% reduziu sinais de envelhecimento cutâneo e manchas pigmentadas, quando aplicada diariamente durante 10 semanas. Apenas algumas pacientes sentiram leve e transitória ardência.

N-acetilglicosamina

A N-acetilglicosamina (NAG) é um novo agente hipopigmentante. É um amino-monossacarídeo produzido pelo corpo por meio da adição de um grupamento amino à glicose. Inibe a glicosilação da tirosinase, uma enzima necessária para a produção de melanina, contribuindo para a ação clareadora do pigmento. Outra função da N-acetilglicosamina é a de atuar sobre um substrato, produzindo ácido hialurônico, sulfato de heparina e proteoglicanos, substâncias importantes para a manutenção do teor hídrico da derme.

Uma grande pesquisa com caucasianos revelou que uma formulação de NAG a 2% associando niacinamida a 4% foi consistentemente mais efetiva na redução da hiperpigmentação e foi bem tolerada. Quando associada à niacinamida, à hexamidina e ao undecilenoil fenilalanina em um grupo de pacientes em Beijing, mostrou uma redução significativa dos pontos pigmentados e relacionados com a melanina, além de clareamento cutâneo e melhora na homogeneidade do tônus cutâneo dos dois agentes em 12 semanas.

■ Rugas

Rugas e linhas finas de expressão desenvolvem-se em decorrência dos múltiplos mecanismos de envelhecimento cutâneo, já discutidos neste livro. Elas são consequência da diminuição das camadas de células epidérmicas e de componentes dérmicos reduzidos na síntese de proteína e colágeno.

As rugas tendem a se desenvolver mais tardiamente e de modo menos intenso em peles étnicas, em comparação às caucasianas. Por isso, em geral, não se indicam procedimentos estéticos invasivos como *lasers* ablativos e *peeling* químico profundo, para pele étnica, particularmente após levar em consideração o alto risco de HPI. Cosmecêuticos antirrugas são uma alternativa razoável a procedimentos estéticos na abordagem de pequenas rugas em pele étnica.

Retinoides

O ácido retinoico (RA) reduz linhas finas e rugas por aumentar a capacidade da epiderme de manter a água por meio da estimulação da síntese de glicosaminoglicanos (GAG) e pela estimulação da síntese de colágeno por meio de incrementos no fator de crescimento transformador (TGF- β) e procolágeno. Acredita-se também que o RA possa prevenir a degradação da matriz dérmica, por inibir as enzimas que desgastam o colágeno, combatendo o estresse oxidativo.

A maioria dos estudos clínicos sobre o efeito antirrugas baseia-se no ácido retinoico e não no RAL e no ROL, sendo este último mais encontrado em cosmecêuticos. A eficácia do RAL foi comprovada a partir de alguns estudos. Um deles relatou que o RAL pode melhorar bastante clinicamente o aspecto de rugas finas e profundas. Todos os pacientes recrutados tinham fotótipos Fitzpatrick II e IV.

O uso de creme de RAL a 0,05% para o tratamento de fotoenvelhecimento mostrou-se comparável a cremes com RA a 0,05% e cremes sem princípio ativo, por um período de 18 semanas, porém, com menor irritação local. O ROL tópico também melhorou rugas em dois testes controlados aleatórios. O propionato de retinil, um éster de retinil, quando associado à niacinamida a 5%, peptídeos e antioxidantes, demonstrou ser tão eficaz quanto a tretinoína a 0,02% na redução de rugas em um estudo recente.

Contudo, todos esses estudos clínicos tiveram por alvo, principalmente, a pele caucasiana. Há dados extremamente limitados sobre o uso na pele étnica. Um estudo realizado em japonesas mostrou que o RAL, quando associado a fragmentos de ácido hialurônico (AH), foi útil contra o fotoenvelhecimento quando aplicado 1 vez/dia durante 180 dias. Foram 50 mulheres recrutadas com média de idade de 54 anos, no total. A análise de alívio cutâneo demonstrou melhora significativa na amplitude da ruga e na irregularidade superficial cutânea média a partir do 30º dia. O uso diário do produto não provocou inflamação da pele em momento algum. Houve efei-

tos indesejáveis (eritema menor, descamação e irritação) em 8% das pacientes, porém nenhum abandonou o tratamento.

Niacinamida (vitamina B₃)

O efeito antienvelhecimento da niacinamida é bem comprovado. Estudos revelaram que a niacinamida age como antioxidante, melhora a função de barreira epidérmica, diminui a hiperpigmentação cutânea, reduz linhas finas e rugas, diminui a vermelhidão e a inflamação, diminui a pigmentação amarelo-citrina do envelhecimento cutâneo e melhora a elasticidade da pele.

As rugas são consequência da diminuição das camadas de células epidérmicas e dos componentes dérmicos reduzidos da síntese de proteínas e colágenos. Estudos revelaram que a niacinamida pode aumentar a produção dérmica de colágeno e proteínas. Em estudos realizados em culturas de células sobre envelhecimento celular, Oblong *et al.* (2002) concluíram que a niacinamida estimula a síntese de colágeno e das proteínas epidérmicas queratina, filagrina e involucrina. Outra pesquisa mostrou que a niacinamida aumenta a produção de colágeno da matriz dérmica.

Existem poucos experimentos clínicos com relação ao uso da niacinamida em produtos antirrugas comercialmente disponíveis, em indivíduos de pele étnica. Há um estudo controlado por placebo, randomizado, utilizando apenas metade da face, que avaliou os efeitos clínicos da niacinamida nas rugas ao redor dos olhos de um novo produto cosmético contendo niacinamida a 4% em um grupo de japonesas. O teste revelou que houve melhora acentuada e moderada em 64% das pacientes em 8 semanas. Apenas uma paciente interrompeu o estudo com irritação mínima.

Vitaminas C e E

A vitamina C é bem conhecida como antioxidante e clareador cutâneo. Trata-se de um cofator essencial para as enzimas lisil-hidroxilase e prolil-hidroxilase, ambas necessárias para o processamento pós-translação na biossíntese de colágeno (tipos I e III). Teoricamente, pode aumentar a produção de colágeno, o que leva à redução de rugas. O efeito clínico da vitamina C tópica sobre a produção de colágeno e, por conseguinte, o efeito antirrugas, foram comprovados em alguns experimentos clínicos. Entretanto, faltam dados referentes à pele étnica.

A vitamina E (alfatocoferol) é uma molécula lipossolúvel e estável no calor, pertence aos antioxidantes lipofílicos e, atualmente, encontra-se em concentrações de 2 a 20% em incontáveis produtos para cuidados da pele. Com frequência, é usada como conservante ou estabilizador em formulação. Tem uma tolerabilidade muito boa e pode proteger também lipídios de produtos para cuidados da pele contra oxidação e, consequentemente, sua deteriorização. Supõe-se que tenha efeito antienvelhecimento e fotoprotetor, mas, apesar de sua popularidade comercial, faltam dados clínicos confiáveis no efeito antirrugas sobre a pele humana. É difícil concluir qualquer coisa acerca do uso em pele étnica no momento.

Coenzima Q10 (ubiquinona)

A coenzima Q10 (CoQ10) reduz a produção de formas de oxigênio reativas (FOR) e o dano de DNA desencadeados por irradiação UVA em queratinócitos humanos *in vitro*. Um teste clínico aplicado em um grupo de japonesas mostrou que o uso de creme de CoQ10 a 1% durante 5 meses reduzia as rugas. O mecanismo é explicado pelo fato de a CoQ10 poder inibir

a produção de IL-6, a qual estimula fibroblastos na derme de modo parácrino, suprarregulando as metaloproteinases da matriz. Ela também contribui para a proteção de componentes da fibra dérmica contra a degradação, levando ao rejuvenescimento da pele enrugada.

► Conclusão

O fotoenvelhecimento é a principal preocupação cosmética no mundo e os distúrbios de pigmentação são a preocupação predominante na pele étnica. Embora tenha havido um número crescente de estudos clínicos com cosmecêuticos em pele étnica nos últimos anos, ainda faltam evidências científicas para dar base ao mercado de cosmecêuticos em expansão para este público. Apesar da popularidade do uso de substâncias naturais nos cosmecêuticos, não houve experimentos bem estruturados para comprovar sua eficácia. As evidências ainda apontam a utilização de retinoides e de hidroquinona no tratamento da hiperpigmentação. Muitos dos experimentos clínicos com cosmecêuticos são realizados por empresas. Deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados de tais pesquisas. Além disso, convém aos dermatologistas perceber as diferenças entre a pele caucasiana e a pele étnica, de modo a aconselhar do melhor modo os pacientes.

► Bibliografia

- Alaluf S, Atkins D, Barrett K *et al.* Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res.* 2002; 15:112-8.
- Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves Melasma. *Int J Dermatol.* 2000; 39:299-301.
- Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma: 20% azelaic acid *versus* 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol.* 1991; 30:893-5.
- Berardesca E, de Rigal J, Leveque JL, Maibach HI. *In vivo* biophysical characterization of skin physiological differences in races. *Dermatol.* 1991; 182:89-93.
- Berman PE. Aging skin: causes, treatments, and prevention. *Nurs Clin N Am.* 2007;42:485-500.
- Bissett DL, McPhail S, Farmer T *et al.*: Topical N-acetyl glucosamine affects pigmentation relevant genes in *in vitro* genomics testing. *Pig Cell Res.* 2006; 19:373.
- Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical nicotinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci.* 2004; 26:231-8.
- Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *J Dermatol Surg.* 2004;31(7 Pt 2):860-5.
- Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutine: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective *in vivo* skin lightening potency. *Exp Dermatol.* 2005; 14:601.
- Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis.* 1996; 57:36-45.
- Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK *et al.* Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Medical.* 1993; 328:1438-43.
- Chan HH. Treatment of Photoaging in Asian Skin. In: Darrell S. Rigel, Robert A Weiss, Henry W Lim, Jeffery S Dover, editors. *Photoaging*. New York, Becel: Marcel Dekker; 2004. p. 343.
- Chung JH, Lee SH, Youn CS, Park BJ, Kim KH, Park KC *et al.* Cutaneous photodamage in Koreans: influence of sex, sun exposure, smoking, and skin color. *Arch Dermatol.* 2001;137:1043-1051.
- Cook-Bolden FE, Hamilton SF. An open-label study of the efficacy and tolerability of microencapsulated hydroquinone 4% and retinol 0.15% with antioxidants for the treatment of hyperpigmentation. *Cutis.* 2008;81(4):365-71.
- Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CR, Marmirori J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):613-20.
- Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM *et al.* Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:960-5.
- Deng G, Kaczvinsky J, Wu Y, Wang Z. Comparison of a multiproduct cosmetic regimen *versus* 2% hydroquinone for improving the appearance of facial hyperpigmentation in Chinese subjects (Abstract) *JAAD.* 2010; AB20. Abstract P807.
- Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007; 20:308-13.
- Duell EA, Derguini F, Kang S, Elder JT, Voorhees JJ. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in addition to free retinol and retinyl-esters. *J Invest Dermatol.* 1996;107(2):178-82.
- Fitzpatrick TB: The validity and practicality of skin reactive skin type I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869-71.
- Fu JJ, Hillebrand GG, Raleigh P, Li J, Marmor MJ, Bertucci V *et al.* A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen *vs.* a prescription 0.02% tretinoin product regimen. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):647-5.
- Green C, Orchard G, Cerio R *et al.* A clinicopathological study of the effects of topical retinol propionate cream in skin photoageing. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:162-7.
- Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol.* 1993;129:415-21.
- Grimes P, Callender V: Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2006;77:45-50.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1453-7.
- Haftak M, Mac-Mary S, Le Bitoux MA, Creidi P, Seité S, Rougier A, Humbert P. Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged human skin. *Dermatol.* 2008;17(11):946-52.
- Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002;147:20-31.
- Hakozaki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Technol.* 2006;12:105-13.
- Humbert PG, Haftak M, Creidi P, Lapière C, Nussgens B, Richard A *et al.* Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study *vs.* placebo. *Exp Dermatol.* 2003; 12(3): 237-44.
- Inui M, Ooe M, Fujii K, Matsunaka H, Yoshida M, Ichihashi M. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation *in vitro* and *in vivo*. *Biofactors.* 2008;32(1-4):237-43.
- Jacyk WK, Mpofu P: Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis.* 2001 (suppl); 68:48-54.
- Jerajani HR, Mizoguchi H, Li J, Whittenbarger DJ, Marmor MJ. The effects of a daily facial lotion containing vitamins B3 and E and provitamin B5 on the facial skin of Indian women: a randomized, double-blind trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):20-6.
- Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M *et al.* Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:29-33.
- Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch Dermatol.* 1997;133(10):1280-4.
- Kasraee B, Tran C, Sorg O, Saurat JH. The depigmenting effect of RALGA in C57BL/6 mice. *Dermatology.* 2005; 210 (Suppl.1):30-4.
- Kawada A, Konishi N, Oiso N *et al.*, Evaluation of antiwrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol.* 2008;35(10):637-42.
- Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J, Robinson LR, Matts PJ, Berge CA *et al.* Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):435-41.
- Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN *et al.* Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 1994;130:727-33.
- Lancer HA: Lancer Ethnicity Scale (LES). *Lasers Surg Med.* 1998;22:9.
- Ligade VS, Sreedhar D, Manthan J, Udupa N. Cosmeceuticals: Are they truly worth the cost? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):8-9.

- Lim J. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25:282-4.
- Liu J-C, Wu J, Payonk G *et al.* Clinical evaluation of a total soy formulation in improving appearance of skin tone in phototype VI population. Poster presented at: 61st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 22-27, 2002; New Orleans.
- Lupo M. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19:467-73.
- Maeda K, Fukuda M. Arbutin: Mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 276:765-9.
- Matts PJ, Oblong JE, Bissett DL. A review of the range of effects of niacinamide in human skin. *Intl Fed Soc Cosmet Chem Mag.* 2002;5:285-289.
- Montagna W, Carlisle K. The architecture of black and white facial skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:929-37.
- Morizot F, Guehenneux S, Dheurle S. Do features of aging difference between Asian and Caucasian women. *J Invest Dermatol.* 2004;123:A67.
- Nerya O, Vaya J, Musa R *et al.* Glabrene and isoliquirtigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots. *J Agric Food Chem.* 2003;51:1201-7.
- Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol.* 1995;34:75-84.
- Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I *et al.* Skin aging: A comparison between Chinese and European populations: A pilot study. *J Dermatol Sci.* 2005;40:187-93.
- Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA *et al.* Topically applied Vitamin C enhances the mRNA level of collagen I and III, their processing enzymes and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001;116:853-9.
- Oblong JE, Bissett DL, Ritter JL, Kurtz KK, Schnicker MS. Effect of niacinamide on collagen synthesis and markers of keratinocyte differentiation. Presented at: The 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 2002; New Orleans.
- Olson RL, Gaylor J, Everett MA. Skin color, melanin, and erythema. *Arch Dermatol.* 1973;108:541-4.
- Ortonne J. Retinoic acid and pigment cells: A review of in in-vitro and in-vivo studies. *Br J Dermatol.* 1992; (suppl 41) 127:43-47.
- Paine C, Sharlow E, Liebel F, Eisinger M, Shapiro S, Seiberg M. An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol.* 2001;116(4):587-5.
- Perard G *et al.* Poster presented at: The 59th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 2-7, 2001; Washington, DC.
- Rivers JK. The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. *Skin Therapy Lett.* 2008;13:1-9.
- Rouvrais C, Schmitt AN, Nemoto O. Efficacy of a product associating retinaldehyde and hyaluronic acid fragments on photoaged facial skin in Japanese females (Abstract). *JAAD.* 2009;AB 27. Abstract P818.
- Sah A, Stephens TJ, Kurtz ES. Topical acne treatment improves post-acne post inflammatory hyperpigmentation (PIH) in skin of color. Poster presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 18-22, 2005; New Orleans, La. P159.
- Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D *et al.* Topical retinaldehyde on human skin: biological effects and tolerance. *J Invest Dermatol.* 1994;103:770-4.
- Singh DK, Lippman SM. Cancer chemoprevention. Part 1: Retinoids and carotenoids and other classic antioxidants. *Oncology.* (Williston Park) 1998;12:1643-53.
- Smit NP, Kolb RM, Lentjes EG, Noz KC, van der Meulen H, Koerten HK *et al.* Variations in melanin formation by cultured melanocytes from different skin types. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:342-9.
- Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2006;19:289-96.
- Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoids derivatives in the treatment of skin. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:237-44.
- Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of UV or chemically induced oxidative stress. *Skin Pharmacol.* 2001;14:363-72.
- Spencer MC. Hydroquinone bleaching. *Arch Dermatol.* 1961;84.
- Talakoub L, Wesley NO. Differences in perceptions of beauty and cosmetic procedures performed in ethnic patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28(2):115-29.
- Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschene E *et al.* Efficacy and safety of a new triple combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis.* 2003;72:67-72.
- Tesoriere L, D'Arpa D, Re R, Livrea MA. Antioxidant reactions of all trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentrations. *Arch Biochem Biophys.* 1997;343:13-8.
- Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future. *Dermatol Surg.* 2005;31:873-80.
- Tsuchiya M, Scita G, Freisleben HJ, Kagan VE, Packer L. Antioxidant radical scavenging activity of carotenoids and retinoids compared to alpha tocopherols. *Meth Enzymol.* 1992;213:460-72.
- Ugino K, Imokawa G, Maibach HI. Ethnic differences in stratum corneum lipid in relation to stratum corneum function. *J Invest Dermatol.* 1993;100:594.
- Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol.* (Stockh) 1989; 143 (Suppl.):58-61.
- Warren Wallo, MS, Skillman, NJ, Geoffrey Smith. Clinical study of topical treatment products for reducing hyperpigmentation in skin of color (abstract) *JAAD.* 2008; AB71. Abstract P935.
- Yoshimura K, Momosawa A, Aiba E, Sato K, Matsumoto D, Mitoma Y *et al.* Clinical trial of bleaching treatment with 10% all-trans retinol gel. *Dermatol Surg.* 2003;29:155-60.

66

Região Genital

Maria Isabel Herane

- Introdução, 652
- Cosmecêuticos para a região genital, 653
- Conclusão, 658
- Bibliografia, 658

► **Introdução**

As dermatoses na região genital são frequentemente inespecíficas, e sua terapêutica é modificada de acordo com condições próprias de umidade, calor, morfologia (dobras) e flora comensal, o que torna o diagnóstico e a terapêutica mais complexos. Na região anogenital as dermatoses papuloescamosas (p. ex., psoríase) se manifestam de modo diferenciado e, em geral, não há escamas; são frequentes as patologias que levam a lesões cicatriciais de genitais externos, sinéquias vaginais nas mulheres e fimose nos homens (p. ex., líquen escleroso, penfigoide cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson); anomalias triviais podem, às vezes, provocar sintomas maiores, tais como pequenas aftas que podem desencadear dor intensa. O exame da região genital deve ser complementado com exames das outras mucosas (p. ex., oral, conjuntival) e com um exame dermatológico geral. Em muitos casos, isso possibilita o diagnóstico.

Na Tabela 66.1, resumem-se as patologias dermatológicas da região genital.

Na região anogenital, as manifestações crônicas são associados, com frequência, a uma doença multifatorial. Trata-se de uma área de constante irritação em razão de perspiração, deposições, urina e fricção. O ambiente constantemente úmido e quente é excelente para infecções que podem complicar uma dermatose subjacente. É comum que os pacientes relacionem as patologias desta zona com higiene pobre, tendendo a lavar-se com maior frequência e mais vigorosamente, aumentando a irritação. Os pacientes frequentemente se automedicam, usando produtos de venda livre disponíveis em farmácias, tais como antifúngicos, antibióticos tópicos, corticos-

teroides tópicos e anestésicos locais que contêm alergênicos, tais como neomicina, benzocaína, e irritantes, tais como fragrâncias e antissépticos. Os pacientes com sintomas anogenitais devem ser avaliados criteriosamente.

Deve-se considerar que muitas anomalias vaginais produzem sintomas vulvares e, portanto, frente a uma vulvodínia, antes de ser considerada psicossomática, deve ser realizado um exame vaginal cuidadoso que inclua amostras de secreções vaginais, e avaliada a ocorrência de infecções por *Candida albicans*, vaginose bacteriana, tricomoníase, vaginites inflamatórias e infecções de transmissão sexual. A pele pilosa do púbis une-se à pele não pilosa dos lábios e superfícies mucosas; uma interface é criada onde a pele queratinizada da virilha se junta à pele transicional do ânus, sendo ambas assento para doenças cutâneas.

Um fator de confusão no diagnóstico de uma doença cutânea genital é o fato de muitos médicos não estarem familiarizados com as variantes normais. Geralmente, não são examinados genitais de pessoas assintomáticas. A aparência dos genitais externos varia consideravelmente de uma pessoa para outra, como ocorre com o eritema normal das mucosas da vulva, e particularmente do vestíbulo, ou do introito em mulheres pré-menopáusicas que, ao serem examinadas, percebem este eritema como recente e inflamatório. A pele da mulher antes da menopausa tem linhas finas, uma textura com relevos palpáveis e papilas discretas, suaves, arredondadas, bilaterais e simétricas. Às vezes, são mais numerosas, mais curtas e apresentam um aspecto empedrado, levando à confusão com verrugas genitais. O mesmo ocorre com as pápulas peroláceas do pênis, que são pápulas discretas, cor de pele, monomorfas, distribuídas em fileiras em volta da coroa, e que existem em 48% dos homens não circuncidados e, em algumas ocasiões, continuam no corpo do pênis.

Como parte da textura normal da vulva na pré-menopausa, há glândulas sebáceas modificadas nas mucosas, chamadas pontos de Fordyce, que se apresentam como micropápulas esbranquiçadas/amareladas, assintomáticas, geralmente escassas e pouco notórias, mas, ocasionalmente, encontradas em maior número e com maior tamanho, confundindo-se com verrugas genitais ou cistos epidérmicos. Outro achado normal e alarmante são os angioqueratomas, que são crescimentos benignos de vasos na vulva e no escroto, de cor púrpura, que podem ser confundidos com lesões pigmentadas.

Na senescência cutânea, mucosas e anexos sofrem envelhecimento intrínseco, apresentando xerose generalizada, diminuição da umidade, sudoração, temperatura, elasticidade, resistência à tração, produção de sebo e incremento da reatividade e permeabilidade vascular. Apresentam-se também canície, unhas mais finas e frágeis e atraso nos processos de reparação e cicatrização. O epitélio urogenital é especialmente vulnerável às mudanças hormonais que ocorrem na menopausa. A vulva, a vagina e o epitélio do trato urinário expressam um número relativamente alto de receptores de estrógenos e, conseqüentemente, são muito suscetíveis às baixas do nível hormonal. As alterações mais evidentes são: perda do tecido subcutâneo na vulva, com lábios maiores mais flácidos e lábios menores pouco definidos. A epiderme genital se afina, a vagina perde elasticidade e é menos distensível, tornando-se mais vulnerável a traumas e irritação. Há diminuição das secreções vaginais e o pH vaginal sobe para 6-8, aumentando a suscetibilidade a infecções de origem entérica. A sequidade e o afinamento dos epitélios vaginais e genitais provocam dispa-

Tabela 66.1 Patologias anogenitais.	
Infestações e infecções	Escabiose Pediculose pubiana <i>Tinea cruris</i> Balanite, vulvovaginite Eritrasma ITS (sífilis; uretrite gonocócica; uretrite não gonocócica; herpes simples; condiloma acuminado; linfogranuloma venéreo; cancroide; cancro mole)
Dermatoses papuloescamosas e eczematosas	Líquen escleroso Líquen plano Balanite/vulvite plasmocelular (de Zoon) Dermatite atópica/líquen simples crônico Dermatite de contato Psoríase Dermatite seborreica
Doenças tumorais	<i>Benignas</i> : queratose seborreica; angioqueratomas; papilomatose vestibular; esteatocitomas múltiplos; cistos de Bartholin; cistos epidérmicos; siringomas; doença de Fox-Fordyce <i>Malignas</i> : carcinoma espinocelular; papulose bowenoide; eritroplasia de Queyrat; carcinoma basocelular; melanoma maligno não genital; doença de Paget extramamária
Doenças erosivas	Ampulares autoimunes: pénfigo vulgar; penfigoide bolhoso; penfigoide cicatricial; dermatose por IgA linear
Miscelâneas	Aftose Doença de Behçet Eritema multiforme Erupção medicamentosa fixa Vulvodínia/escrotodínia Prurido anal/genital

reunia, prurido e tendência aumentada a vaginites recorrentes e infecções urinárias.

Os princípios gerais de tratamento de dermatoses da região genital incluem: educar e aconselhar o paciente, acalmá-lo, diminuindo sua ansiedade, evitar os irritantes e escolher o tratamento específico para todas as patologias. Na terapia específica, é necessário, muitas vezes, recorrer a cosmecêuticos que aliviam sintomas e sinais, tais como prurido, inflamação e processos dermatológicos, que restituem o pH local e controlam situações próprias da zona anogenital, tais como perspiração, atrito etc. As áreas genital e perianal, em razão de suas características morfológicas, possibilitam a absorção mais rápida de princípios ativos. É uma zona em que o uso de corticoides deve ser evitado (ou só devem ser usados corticoides tópicos e inibidores da calcineurina por períodos curtos). É nessas condições que o uso de terapias alternativas e cosmecêuticos pode ser útil e recomendável pela sua segurança e pela possibilidade de uso por períodos prolongados. Podem ser complemento de terapias orais e outras de uso local.

► Cosmecêuticos para a região genital

Neste capítulo, serão referidos em detalhes aqueles compostos úteis em patologias da área anogenital, segundo seu mecanismo de ação, e que se resumem na Tabela 66.2. Muitos deles não contam com estudos que apontem utilização específica para esta região do nosso corpo, mas os resultados de eficácia e segurança nos fazem pensar que poderiam ser benéficos se utilizados nessa dose para essa região íntima.

■ Metais cosmecêuticos

Incluem-se nos metais cosmecêuticos: zinco, cobre, selênio e estrôncio. Os de uso tópico de maior importância são o zinco e o selênio.

Zinco

Usado topicamente em feridas abertas; pode provocar ardor, prurido e formigamento.

Participa em diversas funções corporais, tais como síntese proteica, atividade enzimática e metabolismo dos carboidratos. O zinco é essencial no processo de cicatrização, pois as metaloproteínas da matriz, a síntese proteica e a catalisação da fosfatase alcalina dependem de íons de zinco para o processo reparatório de feridas, e é um potente antioxidante capaz de substituir outros metais mais danosos (cobre e ferro) que produzem radicais livres. Topicamente, existem no mercado seis formas aprovadas pela FDA, que poderiam ser utilizadas como cosmecêuticos: carbonato de zinco e acetato de zinco (efeito de proteção cutânea); sulfato de zinco (efeito adstringente, oftalmológico); undecilenato de zinco e piritionato de zinco (efeito antifúngico) e óxido de zinco (efeito de proteção cutânea, solar, adstringente).

Na região genital os preparados que contêm undecilenato podem ser úteis no controle da *tinea cruris*. O piritionato de zinco é útil no tratamento da caspa, psoríase e eczema seborreico; poderia ser prescrito em casos de afetação pilosa da zona pubiana em forma de xampu em 1,5 a 2%.

O mais usado topicamente é o óxido de zinco, geralmente em cremes ou pastas com concentrações de 10%. Essas preparações contêm múltiplos ingredientes, tais como sorbitol, propilenoglicol, álcool benzílico, cera de abelha, óleo de coco, óleos minerais, dimeticona, aloé, vitaminas A e D, e, às vezes, fragrâncias.

Tabela 66.2 Papel terapêutico de cosmecêuticos em patologias anogenitais.

Infecções	<p><i>Bacterianas</i>: peptídios de cobre; camomila (<i>Matricaria recutita</i>); equinácea; erva-doce; arnica; calêndula (<i>Calendula officinalis</i>); hortelã-verde (<i>Mentha spicata</i>); romã (<i>Punica granatum</i>)</p> <p><i>Fúngicas</i> (<i>Trichophyton/P. ovale</i>): sulfuro de selênio; piritionato de zinco; lavanda (<i>L. angustifolia</i>, <i>L. officinalis</i>); alho (<i>Allium sativa</i>); óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i>); <i>Eucalyptus pauciflora</i> (eucalipto-das-neves)</p> <p><i>Condilomas/verrugas</i>: alho (<i>Allium sativa</i>); aveia (<i>Avena sativa</i>); <i>Echinacea purpurea</i> (oral); ginseng siberiano (<i>Eleutherococcus senticosus</i>) (oral); podofilina (<i>Podophyllum peltatum</i>); dulcamara (<i>Solanum dulcamara</i>); algodão-de-seda (<i>Calotropis procera</i>); celidônia (<i>Chelidonium majus</i>); salgueiro-branco (<i>Salix</i> sp.)</p> <p><i>Escabiose</i>: erva-doce (<i>Pimpinella anisum</i>); neem (<i>Azadirachta indica</i>) + açafraão (planta de ayahuasca); semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>)</p> <p><i>Herpes</i>: erva-cidreira (<i>Melissa officinalis</i>); aloé (<i>Aloe vera</i>); lavanda (<i>L. angustifolia</i>, <i>L. officinalis</i>); equinácea (<i>E. purpurea</i>); licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i> e <i>G. uralensis</i>); hortelã-pimenta (<i>Mentha piperita</i>); majorana (<i>Origanum majorana</i>); semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>); capsaicina (<i>Capsicum annuum</i>)</p> <p><i>Candidíase</i>: óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i>); calêndula (<i>Calendula officinalis</i>)</p>
Dermatoses inflamatórias	<p>Figo-chumbo; óxido de zinco</p> <p><i>Dermatite</i>: Peptídios de cobre</p> <p><i>Psoríase/Seborreia</i>: aveia (<i>Avena sativa</i>); aloé (<i>Aloe vera</i>); alantóina; lavanda (<i>L. angustifolia</i>, <i>L. officinalis</i>); arnica; capsaicina (<i>Capsicum annuum</i>); uva-de-oregon (<i>Mahonia aquifolium</i>); abacate (<i>Persea americana</i>); glicerina de soja (<i>Soya</i>)</p> <p><i>Hemorroidas</i>: <i>Hamamelis virginiana</i>; semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>); romã (<i>Punica granatum</i>)</p>
Lesões de pele/mucosas	<p><i>Atrofia</i>: EUOL (<i>Eucommia ulmoides oliver</i>); cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>); soja (<i>Glycine max</i>); equimose; capsaicina (<i>Capsicum annuum</i>); arnica (<i>Arnica montana</i>); consólida (<i>Symphytum officinale</i>) (alantóina)</p> <p><i>Queimaduras/erosões/úlceras</i>: óxido de zinco; <i>hamamelis virginiana</i>; papaia (<i>Carica papaya</i>); camomila (<i>Matricaria recutita</i>); lavanda (<i>L. angustifolia</i>, <i>L. officinalis</i>); calêndula (<i>Calendula officinalis</i>); arnica (<i>Arnica montana</i>); consólida (<i>Symphytum officinale</i>) (alantóina); cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)</p>
Calmante	<p><i>Ardor/prurido/neurodermatite</i>: aloé (<i>Aloe vera</i>); alantóina; camomila (<i>Matricaria recutita</i>); aveia (<i>Avena sativa</i>); menta (<i>Mentha spicata</i>); capsaicina (<i>Capsicum annuum</i>; <i>C. frutescens</i>); glicerina de soja (<i>Soya</i>)</p>
Alterações de pigmentação	<p>Vitiligo: peptídios de cobre; melanose inguinal; licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i> e <i>G. uralensis</i>); soja (<i>Glycine max</i>)</p>
Pelos encarnados	<p>Aloé (<i>Aloe vera</i>); óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i>)</p>
Cicatrizes	<p>Papaia (<i>Carica papaya</i>); alantóina + <i>Allium cepa</i></p>
Hematomas	<p>Papaia (<i>Carica papaya</i>); arnica (<i>Arnica montana</i>); consólida (<i>Symphytum officinale</i>) (alantóina)</p>

É usado principalmente no controle de erosões, úlceras, cortes, abrasões e como anti-inflamatório na região genital e no cuidado de hemorroidas anais. Acelera a cicatrização, atua como barreira e alivia os sintomas de ardor e dor local. Pode ser usado como coadjuvante em várias afecções da região anogenital, como dermatites da fralda, herpes simples, gratagem por neurodermatite etc. Além disso, usa-se como fotoprotetor físico de amplo espectro pela sua capacidade de dispersar a luz e refletir radiações UVA/UVB.

Cobre

Assim como o zinco, a forma natural do cobre é íons Cu^{2+} . Os benefícios são conhecidos desde a década de 1970, por meio de pesquisas que demonstraram que peptídios de cobre (glicil-L-histidil-L-lisina; GHK Cu) promoviam efeitos benéficos na reparação de feridas, aumentando a expressão de macromoléculas da matriz extracelular.

O cobre é encontrado em muitos cremes dermatológicos para a cura de feridas. Mais tarde, foi incorporado a hidratantes cosmecêuticos para o cuidado de rugas, pois incrementa a síntese de colágeno. Estudos demonstraram sua utilidade na melhora do aspecto da pele facial, a partir do uso de travesseiros impregnados com óxido de cobre; no pós-laser, ao usar complexos tripeptídios de cobre depois de sessões de *resurfacing* com laser CO_2 , e na redução de risco de infecções em diabéticos, por meio do uso de meias impregnadas com cobre.

O cobre isoladamente ou seus íons apresentam atividades algicidas, fungicidas, nematocidas, moluscocidas, antibacterianas, antivirais e anti-inflamatórias. Recentemente, foi descrito que íons de cobre que absorvem água podem estimular a melanina, possibilitando uma cura natural para o vitiligo (isso pode ocorrer tanto pelo uso local, como bebendo água armazenada em recipientes de cobre, ou cozinhando em panelas de cobre, o que incrementa a absorção oral do metal).

O cobre penetra com dificuldade na pele; assim, une-se a uma proteína para ter atividade biológica. O cobre forma parte e se une a mais de 100 enzimas, sendo as principais citocromo-C-oxidase, superóxido-dismutase, tirosinase, lisil-oxidase, dopamina beta-hidroxilase e fator V, estimulando a formação de trombina.

A deficiência sistêmica de cobre (0,1 g total) influi na síntese de colágeno e diminui o nível de melanina. Na região anogenital, o cobre pode ser usado em cremes reparadores para o cuidado do vitiligo localizado e em lavados locais, com água impregnada de íons de cobre com ação antibacteriana e antiviral.

Selênio

Oligoelemento essencial, pouco frequente no organismo; seu maior efeito cutâneo, relatado por estudos de deficiência dietética, é o antioxidante.

Por via tópica, apresenta propriedades antifúngicas, sendo o sulfuro de selênio o composto mais comum e aceito para o tratamento da dermatite seborreica. É acrescentado a hidratantes cosmecêuticos, provavelmente pela sua capacidade de reduzir o dano do colágeno provocado por espécies reativas de oxigênio, e diminuir assim o envelhecimento cutâneo.

Estrôncio

Apresenta ação anti-irritante e é usado em preparados cosmecêuticos e esfoliações químicas com alfa-hidroxiácidos realizadas por médicos. Aparentemente, sua ação anti-infla-

matória diminui o eritema cutâneo e a sensação de ardor. Seu mecanismo de ação exato não é conhecido.

■ Plantas cosmecêuticas

Trata-se de extratos de plantas obtidas de raízes, frutos, baías, caules, galhos, cascas e flores, que, ao serem preparadas, são acrescentadas a limpadores, hidratantes, adstringentes, cremes, cosméticos e máscaras.

As plantas cosmecêuticas são classificadas em várias categorias:

- Agentes calmantes: figo-chumbo, *Aloe vera*, alantoína, hamamelis virginiana, papaia, dentre outras
- Anti-inflamatórios: camomila; *Melissa officinalis*; cebola; *Ginkgo biloba*, chá verde, dentre outras.
- Antimicrobianos: *Allium sativum*; *Melissa officinalis*; *Arnica montana* etc.
- Antioxidantes: soja, curcumina, silimarina, picnogenol, dentre outras.

Agentes calmantes

Aloé (*Aloe barbadensis*, *Aloe capensis*, *Aloe vera*)

A mais usada desta família é a *Aloe vera*. As folhas de *Aloe vera* produzem duas substâncias, um gel e um suco ou látex. O gel é obtido da parte interna da folha e o suco ou látex é um fluido amarelado que é extraído de áreas específicas da camada interior e é comercializado como pó com propriedades laxantes. O extrato contém mucopolissacarídeos, glicomananos, alantoína, antracenos, alquil cromona, flavonoides, aminoácidos, glicosídeos de hidroxiquinina, carboxipeptidasas e minerais. Os mananos e as lecitinas favorecem a ação imunomoduladora.

O gel de *Aloe vera* tem efeitos benéficos, aumentando o fluxo sanguíneo, reduzindo a sensação de ardor e prurido, diminuindo a colonização bacteriana da pele, diminuindo a formação de cicatrizes associadas à radiodermatite e favorecendo a cicatrização de úlceras crônicas das pernas e a cicatrização pós-cirúrgica de feridas provocadas por queimaduras de frio.

A *Aloe vera* reduz o tromboxano A2, o tromboxano B2 e as prostaglandinas-2 α que causam vasoconstrição e agregação plaquetária. Isso incrementa a perfusão na derme, diminuindo o risco de perda de tecido por isquemia. Estudos *in vitro* demonstram efeito potente na diminuição da dor da área tratada porque apresenta carboxipeptidase que inativa as bradicininas locais. Tem ação antimicrobiana contra *S. aureus*, *Helicobacter pylori* e fungos dermatofíticos e ação viricida contra herpes simples e varicela-zóster, além de ser clinicamente eficaz no controle do herpes genital. A *Aloe vera* tem certo conteúdo de ácido salicílico que atua como analgésico e anti-inflamatório, inibindo a produção de prostaglandinas.

O lactato de magnésio encontrado no gel de *Aloe vera* atua como antipruriginoso, inibindo a histidina descarboxilase, a qual controla a conversão de histidina em histamina nos mastócitos.

Na maioria dos preparados para pele, acrescenta-se *Aloe vera* em pó, e não como mucilagem. O uso regular de cremes de *Aloe vera* suaviza a pele e previne os pelos encravados na região do púbis. Estima-se que, para manter a barreira epidérmica eutrófica, a concentração de *Aloe vera* deva estar pelo menos a 10%.

Em psoríase, o uso de preparados hidrófilos a 0,5% mostra melhora de 83,3% *versus* 6,6% em comparação com o uso de placebo.

Portanto, podemos prescrever preparados de gel de *Aloe vera* na região genital para o controle e cuidado de erosões, úlceras, escoriações, liquens, queimaduras, herpes genital, prurido, dermatite, infecções bacterianas e fúngicas, pelos encravados e na psoríase genital e inguinal. O risco de erupções cutâneas e mutagenicidade existe; portanto, é contraindicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Figo-chumbo

É um cacto desértico, originário dos EUA e que foi importada para a Europa no século 16. Contém mucilagem com 83% de água e 10% de sacarose, com pequenas quantidades de ácido tartárico, ácido cítrico e mucopolissacarídeos como princípios ativos. Era usado pelos indígenas nativos como protetor solar, esfregando as folhas na superfície da pele. A mucilagem, quando é friccionada na pele por evaporação da água, apresenta efeito calmante; quando se desidrata o suco, devido aos mucopolissacarídeos, deixa uma crosta secante protetora sobre a pele lesionada ou com processo dermatológico. Os extratos de suco de figo-chumbo são utilizados em diversos produtos para o cuidado com a pele.

Alantoína

A alantoína (quimicamente glicil-diurea) é extraída da raiz e folhas da consóida. Atualmente, é fabricada comercialmente por oxidação alcalina do ácido úrico em ambiente frio. É produzida como um pó esbranquiçado cristalino que é dissolvido com facilidade em água quente, facilitando a formulação em diferentes preparados.

A alantoína é um antiflogístico que protege a pele da ação de ácidos ou álcalis, sabonetes ou óleos; é antioxidante e queratolítico suave, com atividade tricomonocida, e induz a proliferação celular. É prescrito como protetor cutâneo em concentrações de 0,1 a 2% e é usado no tratamento de acne, impetigo, dermatite, psoríase, úlceras, erosões e queimaduras. Pode ser formulado com surfactantes e benzalcônio; é útil no cuidado das onicomicoses e é usado como desinfetante para as mãos. Misturada com extratos de cebola (*Allium cepa*), pode ser útil no cuidado de cicatrizes e queloides. É parte importante de cremes, hidratantes e do gel de baba-de-caracol (*Helix aspersa*), com conhecidas atribuições como cicatrizante. Ajuda a eliminar tecidos necróticos inviáveis, substituindo-os por tecidos novos.

A alantoína é carcinogênica e é contraindicada na gravidez e na amamentação.

Hamamelis virginiana

Extrato de planta descoberta na Nova Inglaterra (EUA). Contém concentrações altas de 5 a 12% de taninos, catequinas, flavonoides e óleos voláteis.

Apresenta ações adstringentes (para cuidado de seborreia e acne), antiflogística e hemostática (pelos taninos). É recomendada para inflamações mucocutâneas, erosões, queimaduras, insuficiência venosa e terapia anti-hemorroidal. Pode-se preparar como unguento, gel ou destilados. Raramente, causa dermatite de contato.

Papaia (*Carica papaya*)

O suco da fruta não madura é rico em papaína, enzima proteolítica, mistura de proteinases, lipases e fosfatases que apre-

sentam ação antiulcerativa, antibacteriana e anti-helmíntica. É usado em cremes para melhorar cicatrizes e hematomas. Atua em conjunto com a varfarina, induzindo o sangramento e a dermatite de contato. É contraindicada na gravidez.

Anti-inflamatórios

Camomila (*Matricaria recutita*)

Tem propriedades antialérgicas, antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes para doenças inflamatórias mucocutâneas, feridas e queimaduras. Os principais componentes são: óleos voláteis, flavonoides, tais como apigenina, rutina, quercetina, taninos, hidroxycumarínicos, salicilatos, ácidos graxos, mucilagens, e os principais agentes anti-inflamatórios, alfabisabolol, camazuleno, levomenol e matricina. O camazuleno atua na inibição da síntese de leucotrienos por meio da inibição da lipo-oxigenase, ciclo-oxigenase, peroxidação lipídica, infiltração leucocítica e a liberação de histamina. O levomenol reduz sinais de fotoenvelhecimento e prurido. A apigenina inibe a adesão molecular e o bisabolol promove o tecido granulatório.

Pode ser usada topicamente em cremes ou unguentos no cuidado de dermatite e queimaduras. Estudos demonstraram eficácia similar à da hidrocortisona 0,25% no cuidado de dermatite induzida por lauril sulfato de sódio. Tem risco de sensibilização de contato e anafilaxia. Apresenta efeito anticoagulante em conjunto com a varfarina.

Lavanda (*Lavandula angustifolia*, *L. officinalis*)

A *Lavandula angustifolia* é a lavanda inglesa; é muito usada para balneoterapia em casos de disfunções circulatórias; a *Lavandula officinalis* vem da Grécia, tem fragrância e contém óleos essenciais.

Contém 13% de taninos e 70% de linalol e acetato de lanolina, hidroxycumarínicos e ácidos cafeicos. Os óleos de lavanda são utilizados como anti-inflamatórios e antibacterianos, pois inibem a degranulação dos mastócitos. São utilizados em tratamento de picadas, feridas, lacerações, acne, psoríase, herpes e infecções fúngicas. Foi relatada utilidade no cuidado da alopecia areata com melhorias evidentes depois de 7 meses de uso.

Aveia (*Avena sativa*)

Para uso médico, recomenda-se utilizar a palha da aveia, mas não a erva nem os frutos. Os princípios ativos incluem oligossacarídeos e polissacarídeos (betaglucanos), saponinas esteroidais, aminoácidos e flavonoides. Tem efeito anti-inflamatório e estimulante da imunidade celular por inibir a biosíntese das prostaglandinas, proporcionando ações antivirais e antitumorais adicionais. Os preparados de aveia coloidal, ao serem misturados com líquidos, formam uma massa pastosa que protege a pele e a sela na umidade. Esta ação emoliente e umectante é atribuída ao glúten que a planta contém. É usada em concentrados cozidos, chá e extratos para adicionar ao banho. Útil no cuidado do prurido genital e anal com banhos de aveia.

Marigold (*Calendula officinalis*) | Botão-de-ouro

As flores desta planta são utilizadas há muito tempo pelas suas propriedades anti-inflamatórias e de cura de queimaduras, úlceras, fissuras de mãos e feridas de lenta resolução. Apresenta ação antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, espécies de *Candida*, herpes-zóster e

AIDS. Favorece a angiogênese, o tecido de granulação e epitelização de feridas. Os componentes ativos são faradól, um sesquiterpeno com atividade anti-inflamatória similar à da indometacina, polissacarídeos, flavonoides, hidroxycumarinas, óleos voláteis e saponinas.

O preparado tópico em cremes ou unguentos é feito a partir da mistura de 2 a 5 g das flores com 100 g de unguento. Também é usado para colutórios. Não produz efeitos adversos importantes em preparados tópicos ou orais. Pode ocorrer certa sensibilização de contato.

Antimicrobianos

Arnica (*Arnica montana*)

É obtido das flores secas de arnica, e seu uso em forma tópica é seguro e eficaz. Seus efeitos principais são anti-inflamatório, analgésico, antisséptico e anticápsa. Seu uso é conhecido em fricções nas articulações e músculos, hematomas, picadas de insetos, furúnculos, gengivas inflamadas e hemorroidas. Os ingredientes ativos incluem ésteres de sesquiterpenos (helenalina), flavonoides, polienos, óleos voláteis, ácidos graxos livres, ácido cafeico e hidroxycumarinas. Sua ação benéfica é pela helenalina que atua reduzindo a inflamação ao inibir o fator de transcrição nuclear- κ B.

Encontra-se em preparados para tratar psoríase e dermatite seborreica. Os cremes e unguentos contêm concentrações de 15% de óleo ou 20% de tintura. Existem relatos de irritação em razão de uso prolongado ou de altas concentrações. Não deve ser usada em pele erosionada.

Melissa officinalis

É um membro da família das mentas com cheiro de limão. É obtida da fervura das folhas, que produzem um óleo essencial. Apresenta atividade antibacteriana, antiviral, antioxidante e efeitos anti-hormonais. Os compostos ativos mais importantes incluem óleos voláteis, glicosídeos, ácidos cafeicos e flavonoides. Administrada como bálsamo, pode causar dermatite de contato.

Um estudo demonstrou que o extrato formulado em preparados a 1% em creme é indicado 4 vezes/dia, durante 5 dias na área afetada. O estudo foi realizado em duplo-cego com 116 pacientes com herpes simples labial recorrente, com melhorias de 96% no 8º dia; melhoria do tamanho da lesão, alívio da dor e um menor tempo de resolução foram significativamente superiores ao placebo. Usa-se também no cuidado de feridas menores. É atribuída a atividade antiviral à presença de taninos e polifenóis. *Melissa officinalis* é segura usada por via oral e local.

Alho (*Allium sativa*)

Muito usado para inflamação de mucosas. Contém principalmente tiosulfatos (alhoenos) como compostos ativos principais, além de saponinas, fructosanos e vitaminas A, B₂ e C. Tem um amplo espectro e é utilizado por via local ou oral como antimicrobiano contra bactérias gram-positivas e negativas, com potências comparáveis a outros antibióticos. Sua função antilevedo é comparável à da nistatina, e a antifúngica é comparável à de vários antimicóticos.

Em estudos com 34 pacientes utilizando creme preparado com extrato de alhoeno, 0,4% obtiveram melhorias de *tinea pedis* (70% em 7 dias e 100% em 14 dias), sem recidivas de infecção após 3 meses de seguimento. Usados por via tópica, são cremes sem cheiro, mas que podem causar dermatite de contato.

Equinácea (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea*, *E. pallida*)

É uma das ervas mais populares no tratamento de afecções dermatológicas. A equinácea é reconhecida pelas suas propriedades imunoestimulantes, pela proteção do colágeno, pela atividade antioxidante e citotóxica contra muitos vírus e bactérias. Seus princípios ativos incluem polissacarídeos, equinacina e inulina.

A equinacina tem efeito anti-inflamatório similar aos corticosteroides, e a inulina é um potente estimulador da via alternativa do complemento, neutralizante viral, antibacteriano e estimulador de quimiotaxia leucocitária. Outros compostos ativos são os ácidos ferúlico e cafeico, flavonoides, alcamidas, polienos e óleos voláteis. A *E. purpurea* é usada no tratamento de estomatite, feridas, queimaduras e profilaxia de infecções. A *E. angustifolia* era usada pelos indígenas americanos no cuidado de infecções, picadas e mordeduras de insetos e serpentes, abscessos, úlceras e erosões. Um estudo recente demonstra a atividade da *E. purpurea* oral na atividade de células Treg, que explicam o estado de imunossupressão de indivíduos com herpes labial recorrente. Com a administração oral (30 gotas, 3 vezes/dia, durante 5 dias) em 12 pacientes, sem lesão recente, mas com história de herpes labial recorrente, que tinham uma resposta aumentada de células Treg antes do início do tratamento com *E. purpurea*, foi possível reduzir significativamente a resposta das mesmas depois do tratamento. Atualmente, é recomendada para o tratamento de queimaduras, psoríase, úlceras de decúbito, feridas infectadas e de herpes simples. É usada em forma de cocção, chá, sucos ou tinturas.

Erva-doce (*Pimpinella anisum*)

As sementes de erva-doce produzem um líquido constituído por 30% de um óleo graxo, 20% de proteínas, 4% de óleos voláteis com propriedades antiflogísticas, antibacterianas, antivirais, repelentes de insetos e funcionalidade estrogênica. É administrada como óleo ou infusão. Usa-se no cuidado da escabiose e pediculose do couro cabeludo. Não pode ser usada em gestantes. Um estudo duplo-cego demonstrou uma eficácia de 92% em 119 crianças tratadas com uma formulação de erva-doce e óleo de coco no cuidado de escabioses.

Neem (*Antelaea azadirachta*)

Planta medicinal da Índia usada para o tratamento de doenças inflamatórias, infestações por parasitos e insetos, além de ser anti-helmíntica. Contém triterpenos, taninos e óleos voláteis. Usada em grandes populações da Índia como pasta associada ao açafrão (*curcuma longa*), demonstra eficácia no tratamento de úlceras crônicas e escabioses. É segura em adultos, mas não deve ser usada em crianças.

Eucalipto-das-neves (*eucalyptus pauciflora*)

Óleo essencial com propriedades antifúngicas contra *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Um estudo demonstrou a cura micológica em 50 portadores de *tinea pedis*, *corporis* e *cruris* ao aplicar um unguento formulado com óleo essencial, 2 vezes/dia, durante 3 semanas. A cura foi de 60% na semana três e 40% de melhoria significativa dos sinais clínicos sem recaídas aos 2 meses de seguimento.

Óleo de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*)

É um óleo essencial extraído das folhas da *Melaleuca alternifolia* (Austrália). Contém aproximadamente 100 compostos, principalmente terpenos e seus alcoóis. Se consumido por via

oral é venenoso, e aplicado localmente, pode produzir sensibilização de contato. É usado em concentrações de 5% em gel de base aquosa, e é útil para o tratamento da acne. Sua atividade principal é antibacteriana e antifúngica, além de emoliente da pele. Apresenta atividade antibacteriana contra *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* e *T. rubrum*. É recomendado para infecções fúngicas genitais, anais e pubianas, bem como no cuidado de pelos encravados, em soluções diluídas em concentrações não maiores que 5%, aplicadas após depilação.

Não deve ser usado em queimaduras pelo efeito citolítico nas células epiteliais e fibroblastos. Ocasionalmente, provoca dermatite alérgica de contato e é venenoso quando administrado por via oral.

Licorice (*Glycyrrhiza glabra* e *G. urelensis*)

Esta erva é usada desde a antiguidade no cuidado de feridas e furúnculos. Os compostos ativos são principalmente saponinas triterpenos (glycirrizina 3 a 15%), flavonoides, isoflavonas (glabridina), hidroxycumarinas, esteroides e óleos voláteis. A glycirrizina inibe a replicação dos vírus varicela-zóster, hepatite B, CMV, herpes simples e HIV, estimulando a produção de IFN. É também anti-inflamatório, antiestafilocócico, antiprotozoário, antifúngico, antilevedo, antioxidante, antiplaquetário e sebastático. A glabridina inibe a tirosinase, reduzindo o eritema provocado por UVB e a pigmentação. É útil no cuidado da hiperpigmentação da região inguinal em uma concentração de 0,5%, apresentando excelentes resultados em melasma. Pode ser usado por via local ou oral, mas é contraindicado na gravidez, na amamentação e em hepato e nefrotoxicidades, bem como em doenças cardiovasculares.

Menta (*Mentha spicata*)

O cheiro característico é causado pelo componente mais importante da planta (40 a 80% carvone); outros constituintes são flavonoides, ácido cafeico, timoninas e óleos voláteis. Tem ação antimicrobiana e inseticida. É usada no tratamento de inflamações mucocutâneas, dor neurogênica, artrite, urticária e prurido.

Hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*)

É usada na medicina asiática como chá, consumido por via oral, pela sua ação anti-inflamatória, contra edemas e como antiviral (herpes-zóster e herpes simples). Seus compostos ativos são ácidos de frutas (15 a 30%), antocianidinas, flavonoides e mucilagens.

Semente de uva (*Vitis vinifera*)

Contém proantocianidinas, que são potentes antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-histamínicos e anticancerígenos. Outros benefícios são: melhora da acuidade visual, cura de feridas, crescimento de cabelo, proteção UV e estabilização de colágeno, elastina e substâncias amorfas. As sementes são úteis no fotoenvelhecimento, na redução do edema pós-cirúrgico, para o cuidado de varizes e insuficiência vascular. Algumas pessoas as utilizam no cuidado de dermatites, escabioses e hemorroidas.

Romã (*Punica granatum*)

Potente antioxidante que contém 25% de polifenóis taninos, ácido ascórbico, niacina e alcaloides piperidina. Apresenta efeitos antimicrobianos, principalmente contra gram-negati-

vos, fungos, parasitos e vírus. É usada para tratar hemorroidas e dor faríngea, além de ser fotoprotetor oral e tópico.

Podofilina (*Podophyllum peltatum*)

É utilizada no cuidado de verrugas genitais e de condilomas acuminados; não deve ser usada durante a gravidez.

Outros produtos que são utilizados no cuidado de verrugas são dulcamara (*Solanum dulcamara*), algodão-de-seda (*Calotropis procera*), celedônia (*Chelidonium majus*), aveia (*Avena sativa*) e salgueiro-branco (*Salix species*), em razão de seu alto conteúdo de salicilatos com ação anti-inflamatória e queratolítica.

Antipruríticos/antipsoriáticos

Capsaicina (*Capsicum annuum*; *C. frutescens*)

Este extrato de pimenta atua depletando a substância P dos nervos periféricos. Os compostos ativos são principalmente amidas, carotenoides, flavonoides, saponinas esteroidais e ácidos voláteis. É usada principalmente no tratamento de dor e prurido. Pode provocar ardência ao ser aplicada localmente, mas raramente provoca anafilaxia. Sua eficácia no cuidado da psoríase foi provada por via tópica em concentrações de 0,01 a 0,025%, com resolução de lesões após 6 semanas de uso, 4 vezes/dia. É útil também no tratamento de micose interdigital e neuralgia pós-herpética. Não deve ser usado em peles erosionadas nem no rosto.

Uva-de-oregom (*Mahonia aquifolium*)

Esta erva é utilizada para o cuidado da psoríase e como desinfetante. As moléculas ativas são alcaloides de isoquinolina, tais como berberina e oxicanina, com ação antibacteriana, antihelmíntica e imunoestimulante. É usada em forma de creme, pó ou unguentos. Em um estudo, foi usada em cremes a 10% (com 0,1% de berberina) em 200 pacientes portadores de psoríase leve a moderada, por 12 semanas, e demonstrou superioridade frente ao placebo na melhora do PASI e da qualidade de vida. Pode induzir prurido e dermatite de contato.

Abacate (*Persea americana*)

Em um estudo prospectivo, o óleo de abacate combinado com vitamina B₁₂ em creme demonstrou ser igualmente benéfico ao calcipotriol no tratamento da psoríase, sem efeitos adversos, especialmente considerando-se um tratamento prolongado.

Cuidado de atrofia cutânea

Eucommia ulmoides oliver (EUOL)

Erva de origem chinesa que contém ácido geniposídico que incrementa a substituição celular do estrato córneo em animais experimentais.

Equisetum arvense (rabo-de-cavalo)

É utilizado para atrofias e no tratamento de feridas e queimaduras. Seu composto ativo principal é o ácido silícico com efeito adstringente. Outros constituintes são: flavonoides, ácido cafeico e alcaloides, tais como a nicotina. Este composto não deve ser usado em pacientes com problemas cardíacos ou renais. É usado por via oral ou tópica em compressas.

Glycine max (soja)

Extrato fitoestrogênico que tem efeitos antioxidantes, anti-proliferativos e antiangiogênicos. Utilizado por via oral ou em dietas ricas em soja, estudos epidemiológicos suportam

sua eficácia na diminuição das taxas de malignidades e doenças cardíacas. Os principais componentes destes extratos são: proteínas (30 a 50%) e óleos graxos essenciais, além de fosfolípidios (10 a 30%). Os componentes menores correspondem aos compostos mais ativos, tais como saponinas, aminoácidos essenciais, fitoesteróis, vitaminas, cálcio, potássio, ferro, proteases inibidoras de tripsina e isoflavonas, principalmente genisteína e daidzeína.

As isoflavonas de soja fornecem grandes benefícios cutâneos como anti-inflamatórios e antioxidantes em peles induzidas a estresse oxidativo por dano solar e uma ação despigmentante por inibição da tirosinase. Os fitoesteróis têm efeitos anti-inflamatório, restaurando a função da barreira, e antiprurítico, reduzindo o eritema solar e as dermatites por fraldas. As proteínas de soja exercem ação amaciante e umectante, além de retardo no crescimento de pelos e atividade despigmentante. Vitaminas, carboidratos, minerais e outros componentes favorecem a hidratação, a umectação e a limpeza da pele.

Os produtos com soja raramente provocam dermatite e prurido local.

► Conclusão

Há múltiplas plantas incorporadas a cosmecêuticos com estudos válidos clínica e cientificamente, tanto *in vivo* como *in vitro*. Estes cosmecêuticos podem ser potenciais armas terapêuticas para o cuidado da pele, em especial na zona anogenital, cuja anatomia é mista de pele, semimucosas e mucosas, havendo, muitas vezes, grandes dificuldades terapêuticas.

Deve-se ressaltar, contudo, que os princípios ativos devem fazer parte dos cosmecêuticos ao serem adequadamente preparados, mantendo a integridade dos componentes, sendo estáveis a concentrações terapêuticas e possibilitando uma difusão adequada através da camada córnea.

► Bibliografia

Agren MS. Influence of two vehicles for zinc oxide on zinc absorption through intact skin and wounds. *Acta Dermato-Venereologica*. 1992; 71:153-6.

Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000; 39:299-301.

Balsdon MJ, Herane MI. Verrugas genitales e infección por papilomavirus humano. parte I: manejo y tratamiento. *Bol Hosp S J de Dios*. 1995; 42(2):64-71.

Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol*. 2002; 138:232-42.

Borkow G, Gabbay J, Lyakhovtsky A, Huszar M. Improvement of facial skin characteristics using copper oxide containing pillow cases: a double-blind, placebo controlled, parallel, randomized study. *Int J Cosmet Sci*. 2009; 31(6):437-43.

Borkow G, Gabbay J. Copper as a biocidal tool. *Curr Med Chem*. 2005; 12(18): 216-75.

Borkow G, Zatcoff RC, Gebbay J. Reducing the risk of skin pathologies in diabetics by using copper impregnated socks. *Med Hypotheses*. 2009; 73(6):883-6.

Brown DJ, Dattner AM. Phytotherapeutic approaches to common dermatologic conditions. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1:15-7.

Clark LF, Baker B, Trahan C *et al*. A prospective double-blinded study of Mederma skin care versus placebo for traumatic scar reduction. *Cosmet Dermatol*. 1999; 12:19-26.

Draelos ZD. Plantas cosmecêuticas: Parte I. In: Draelos ZD. *Cosmecêuticos*. Elsevier España SA, Madrid, 2006:71-78.

Edwards L. Dermatologic therapy of chronic genital disease. *Dermatol Ther*. 2004; 17:1-7.

Ellis CN, Berberian B, Sulica VI *et al*. A double-blind evaluation of topical capsaicina in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29(3):438-42.

Gieler U, Von der Weth A, Heger M. Mahonia aquifolium: a new type of topical treatment for psoriasis. *Dermatol Treat*. 1995; 3:231-5.

Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1161-72.

Gulliver WP, Donsky HJ. A report on three recent clinical trials using Mahonia aquifolium 10% topical cream for the treatment of plaque psoriasis. *Am J Ther*. 2005; 12(5):398-406.

Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin. The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:555-68.

Herane MI. Menopausia y piel. In: Herane MI, Urbina F. *Dermatología II*. Salesianos Impresores SA, Santiago-Chile; 2009:491-7.

Herane MI. Menopausia y piel. *Rev Chilena Dermatol*. 2003; 19(3):186-194.

Klein AD, Penneys NS. Aloe vera. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18:714-20.

Knight TE, Hansen BM. Malaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30:423-7.

Ledezma E, De Sousa L, Jorquera A. Efficacy of ajoene, an organo sulfur derived from garlic, in the short term therapy of tinea pedis. *Mycosis*. 1996; 39:393-6.

Liu Jue-Chen, Wu J, Seiberg M. Applications of total soy in skin care. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic dermatology*. Third Edition. Taylor & Francis, London, 2005. pp. 115-27.

Marks R. *Skin disease in old age*. Martin Dunitz Ltd, United Kingdom; 1987. Chapter 1:1-12.

Mc Daniel DH, Dinardo J, Lewis J. The role of cosmeceuticals in dermatology. En: Draelos Z, Thaman LA. *Cosmetic formulation of skin care products*. Taylor & Francis; New York, 2006. pp. 187-203.

Miller TR, Wagner JD, Baack BR, Eisbach KJ. Effects of topical copper tripeptide complex on CO2 laser-resurfaced skin. *Arch Facial Plast Surg*. 2006; 8(4):252-9.

Moyal-Barracco M, Leibowitch M, Orth G. Vestibular papillae of the vulva. *Arch Dermatol*. 1990; 126:1594.

Mumcuoglu KY, Miller J, Zamir C. The *in vivo* pediculicidal efficacy of a natural remedy. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4:790-3.

O'Neil CA, Hansen BC. Pearly penile papules on the shaft. *Arch Dermatol*. 1995; 131:491-2.

Palacios S, Pornel B, Bergeron Ch, Chantre Ph, Nogales F *et al*. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause*. 2007;14 (6): 1-6.

Prado B, Le-Bert M, Carrión F, Martínez MJ, Honeyman J. Estudio del efecto inmunomodulador de la Equinácea purpúrea en pacientes con Herpes herpes labial recurrente. *Rev Chilena Dermatol*. 2010; 26(84): 379-84.

Reuter J, Merfort I, Schempp Ch CH M. Botanicals in dermatology: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(4):247-67.

Salvo A. Patología anogenital no venérea. In: Herane MI, Urbina F. *Dermatología II*, 2ª edición. Editorial salesianos Impresores SA; Santiago, 2009. pp. 470-82.

Schwartz JR. Metales Cosmecêuticos. En: Draelos ZD. *Cosmecêuticos*. Elsevier España SA, Madrid, 2006:89-96.

Shahi SK, Shukla A, Bajaj AK. Broad spectrum herbal therapy against superficial fungal infections. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2000; 13(1):60-4.

Sonnex C, Dockerty WG. Pearly penile papules: a common cause of concern. *Int J STD AIDS*. 1999; 10:726-7.

Stucker M, Memmel U, Hoffman M *et al*. Vitamin B12 cream containing avocado oil in the therapy of plaque psoriasis. *Dermatology*. 2001; 203(2):141-7.

Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double blind study. *Trop Med Int Health*. 1996; 1:506-9.

Thornfeldt C. Herbs in cosmeceuticals: are they safe and effective? In: Draelos Z, Thaman LA. *Cosmetic formulation of skin care products*. Taylor & Francis; New York, 2006. pp. 309-50.

Thornfeldt CR. Plantas cosmecêuticas: Parte II. En: Draelos ZD. *Cosmecêuticos*. Elsevier España SA, Madrid, 2006:79-87.

Van Beurden M, Van der Vange N, de Craen AJ *et al*. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104:320-4.

Wobling RH, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract of melissa officinalis. *Phyto Med*. 1994; 1356-60.

67

Pele Oleosa

Cecilia Orlandi Jorquera

- Introdução, 660
- Fisiologia da produção dos lipídios cutâneos, 660
- A tecnologia por trás dos produtos para pele oleosa, 663
- Conclusão, 664
- Bibliografia, 664

► Introdução

A pele oleosa é motivo de preocupação para homens e mulheres saudáveis, de diferentes idades, a partir da puberdade, uma vez que afeta a aparência e constitui um problema difícil de ser controlado. Neste capítulo, são discutidos alguns cosmecêuticos que podem ser empregados na abordagem desse tipo de pele.

► Fisiologia da produção dos lipídios cutâneos

Na superfície da pele, há uma emulsão hidrolipídica, também denominada manto ácido, que impregna os corneócitos e na qual se dilui a maioria dos metabólitos da pele.

É formada por uma fase aquosa, que provém da água do suor e da perspiração insensível, e uma fase oleosa composta pelos lipídios produzidos pelas glândulas sebáceas, que provém do processo de queratinização epidérmica. O sebo representa 95% dos lipídios do manto lipídico (Tabela 67.1).

Segundo pesquisas, se os lipídios provenientes das glândulas sebáceas forem medidos na superfície cutânea, será verificado um aumento de 15% de ácidos graxos e uma diminuição de 42% dos triglicerídios. Isso ocorre porque, nessas glândulas, os ácidos graxos se encontram esterificados como triglicerídios, que, quando chegam à superfície, são hidrolisados pela atividade lipolítica de enzimas microbianas, originando os ácidos graxos livres. Cinco por cento do restante dos lipídios do manto lipídico provém dos lipídios produzidos na epiderme, compostos por 41,1% de ceramidas, 28,8% de colesterol, 10% de ésteres de colesterol, 9,1% de ácidos graxos e 11% de outros.

As variações de óleo superficial dependem, majoritariamente, da função das glândulas sebáceas, cujo número é variável em função da zona anatômica, sendo muito mais numerosas nas denominadas zonas seborreicas, tais como rosto, couro cabeludo e parte superior do tronco.

São produzidos 5 a 10 mg/cm² no tronco e nas extremidades, e 150 a 300 mg/cm² na testa. É considerada oleosa a pele que apresenta mensurações maiores que 500 mg/cm² na testa.

A função secretora da glândula sebácea depende de andrógenos que provém das glândulas suprarrenais, ovários e testículos. Como estas últimas iniciam sua função na puberdade, é nesta idade que se torna clinicamente evidente a denominada pele oleosa. O incremento na produção de sebo está relacionado com o aumento dos andrógenos circulantes ou com uma resposta exagerada da glândula sebácea em níveis normais de hormônios circulantes por expressão de 5 α -redutase-I.

De modo indireto, também atuam outros hormônios sobre a secreção sebácea, como os tireoestimulante, adrenocorticotropina, foliculoestimulante e luteinizante, por meio da estimulação dos seus respectivos tecidos endócrinos. Outros, como o hormônio do crescimento, atuam sinergicamente com outros hormônios aos quais as glândulas sebáceas são sensíveis.

A secreção sebácea é maior em homens que em mulheres entre os 20 e 69 anos, mas não entre os 15 e 19 anos. É mais notória a diferença depois dos 50 anos, quando nas mulheres diminui notavelmente a secreção, provavelmente como resultado da diminuição funcional dos ovários.

No adulto jovem, a produção de ésteres de cera diminui, ou seja, também as mudanças hormonais se relacionam com a composição do sebo.

Entre outros fatores, a temperatura da pele altera a taxa de produção de sebo, aumentando 10% a cada grau centígrado.

A excreção sebácea também varia segundo a hora do dia, seguindo um ritmo circadiano. A produção é maior pela manhã e diminui à tarde e à noite.

As dietas muito restritivas podem diminuir a síntese dos componentes de sebo, com exceção do esqualeno, que não se modifica.

A pele “normal” resulta de um equilíbrio de processos biológicos que incluem queratinização, descamação, perda de água, sudoração e secreção sebácea.

Algumas variações fisiológicas determinadas geneticamente neste equilíbrio de processos diferenciam os denominados biotipos cutâneos – conceito cosmético-funcional não associado a patologias propriamente ditas, mas às características próprias de cada indivíduo.

O biotipo de pele oleosa é caracterizado por pele mais espessa, com abundante secreção sebácea, que lhe confere um aspecto untuoso e brilhante, especialmente na testa e no nariz. Em geral, é acompanhado de sudoração aumentada.

Em casos extremos, os ductos foliculares estão dilatados e também podem se encontrar entupidos por espículas minúsculas cornificadas que conferem uma sensação de aspereza. Em ocasiões, se o conteúdo de ácidos graxos é muito alto, o sebo se espessa e se solidifica, impossibilitando o fluxo para a superfície e formando o denominado filamento seborreico, que pode ser extraído com facilidade por pressão.

A pele oleosa apresenta orifícios pilosebáceos notórios, com tendência à formação de comedões, e é menos propensa ao estresse externo; o clima cálido e úmido, porém, exacerba a secreção das glândulas sebáceas. Na pele oleosa, o envelhecimento tende a ser mais lento que nos outros tipos de pele; desse modo, os cuidados mais importantes têm relação com a higiene pessoal.

A classificação desses biotipos cutâneos é essencialmente clínica, mas pode objetivar-se com o uso de aparelhos de medição de umidade, quantidade de sebo, perda de água transepidérmica etc.

■ Cuidados cosmecêuticos da pele oleosa

Para o cuidado diário da pele oleosa, seguem-se os passos de rotina, similares àqueles para os outros biotipos cutâneos:

- Limpeza (com sabonetes ou limpadores)
- Aplicação de loções tônicas ou adstringentes
- Aplicação de cosmecêuticos umectantes e/ou hidratantes
- Aplicação de cosmecêuticos antisseborreicos
- Aplicação de cosméticos.

Tabela 67.1 A composição do sebo, mensurada no lúmen glandular.

Lipídio	Porcentagem
Triglicerídios	57%
Ésteres de cera	25%
Esqualeno	15%
Ésteres de colesterol	2%
Colesterol	1%
Ácidos graxos	0%

■ Limpeza

Os produtos de limpeza das linhas cosméticas incluem sabonetes, barras de limpeza, limpadores não oleosos, cremes de limpeza, além de tônicos, esfoliantes, esponjas abrasivas e máscaras.

Seu objetivo é remover sujeiras da superfície cutânea, tais como sebo, suor, descamação, bactérias, resíduos ambientais e cosméticos. O asseio deve ser realizado 2 vezes/dia, pela manhã e pela noite, para evitar o acúmulo desses elementos.

Um bom limpador deve cumprir vários requisitos:

- Apresentar efeito detergente moderado e ser de fácil eliminação
- Ter bom poder de arrasto (viscosidade ou emulsão)
- Ser ligeiramente antisséptico
- Ter ação superficial, sem atravessar a capa córnea para não danificar a barreira lipídica intercelular
- Ter pH ácido ou neutro (perto de 4 ou 5)
- Deixar a pele suave e ser compatível com ela dermatologicamente.

Os sabonetes tradicionais são sais de substâncias altamente alcalinas, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, e ácidos fracos como os ácidos graxos saturados, não saturados ou hidroxilados.

Quando se hidrolisam em meio aquoso, os sabonetes produzem íons hidróxidos. É por isso que são alcalinos por definição, com pH entre 9 e 10, e perdem sua propriedade surfactante em um pH neutro ou ácido. O efeito limpador deve-se à emulsão com a sujeira pela eliminação da tensão superficial entre a água e as substâncias insolúveis em água.

O uso desses sabonetes, por serem detergentes fortes, danifica os lipídios intercelulares e a película hidrolipídica, ressecando a superfície da pele ao extrair lipídios, alterando também o pH.

Esses efeitos causam mais dano se a temperatura da água empregada é muito elevada e se o número de lavagens é muito frequente. Os tratamentos que tiram excessivamente a oleosidade podem levar à exacerbação de secreção sebácea.

O requisito essencial é reduzir o excesso de sebo sem chegar a deslipidização, nem a desidratação, assim, em vez de sabonete tradicional, a lavagem do rosto pode ser realizada com sabonete para peles oleosas ou um *syndet*, seguido de abundante enxágue.

Para a pele oleosa, o uso de leites de limpeza comuns é insuficiente. Existem produtos limpadores em espuma com ácido salicílico que alcançam um bom efeito sem ser tão irritantes.

■ Aplicação de loções tônicas ou adstringentes

São líquidos formulados para se aplicar no rosto depois de limpá-lo. O termo adstringente deriva do latim *astringere*, que significa estreitar, referindo-se à constrição de tecidos, que melhora temporariamente o aspecto clínico das peles oleosas.

Os termos adstringente e tônico são usados como sinônimos e podem ou não conter perfumes. Existe uma ampla variedade de adstringentes e tônicos no mercado sob a denominação de loções de controle, refrescantes, clarificadoras etc., os quais eram considerados muito úteis quando o uso estava associado a sabonetes alcalinos e águas duras com conteúdo alto de minerais (excesso de sais de cálcio e magnésio), porque ajudavam a retirar resíduos do sabonete. Atualmente, são vendidos como

parte de um regime de cuidado com a pele, para complementar a sua limpeza.

Os adstringentes para pele oleosa apresentam uma alta concentração de álcool, que ajuda a remover o sebo que pode restar depois de se lavá-la. Produzem um efeito refrescante que agrada alguns pacientes.

Os sais de metais pesados, como zinco e alumínio em solução, são os mais usados. O zinco é usado na sua forma iônica Zn^{2+} , com diferentes íons de carga elétrica oposta que constituem um composto eletricamente neutro.

É sugerido que a ação antisseborreica e também antitranspirante dos íons metálicos deve-se à produção de influências elétricas por diferenças de potencial eletrofisiológico nas glândulas.

Existem derivados de zinco em forma de sal contendo ácido L-pirrolidona carboxílico (PCA), com efeito antisseborreico, o qual se explica pela ação de diminuição da 5α -redutase na glândula sebácea. A L-Pirrolidona é comercializada como Zincidone® e combinada a um derivado de cobre para potencializar o efeito.

■ Aplicação de cosmecêuticos umectantes/hidratantes

O termo hidratante refere-se a produtos que, ao serem aplicados na superfície cutânea, impedem ou retardam a perda de água transepidermica, criando um ambiente ótimo para que seja iniciada a reparação da barreira cutânea, possibilitando o deslocamento da água desde as camadas inferiores da epiderme e da derme. Tais produtos não aportam água nem a incorporam aos lipídios intercelulares.

Os umectantes, ao contrário, são substâncias que atraem a umidade, como, por exemplo, a glicerina, o mel, o propilenoglicol, a ureia, o ácido hialurônico etc. A maioria dos produtos no mercado combina em proporções variáveis as capacidades hidratantes e umectantes de seus componentes.

São aplicados depois das etapas anteriores de limpeza e adstringência, pela manhã e pela noite. Em temperaturas mais frias é suficiente o uso de uma emulsão ligeiramente oleosa em água, com fase aquosa contínua. Os cremes noturnos devem ajudar a diminuir a produção de sebo. Os óleos usados nessa preparação devem ser não comedogênicos.

Podem conter propilenoglicol, que proporciona efeito umectante suave, porque atrai água.

O termo *oil free* (livre de óleo) significa que não são incorporados óleos minerais nem vegetais na fórmula. Dentre os emolientes adstringentes estão: dimeticona, ciclometicona, isopropil miristato, octil octanoato.

Para ser considerado um produto não comedogênico, são realizados testes de produção de comedões em orelhas de coelhos ou em pele humana. É recomendado que os testes sejam feitos com produtos finalizados, não apenas com os ingredientes, para que sejam confiáveis; por exemplo, o óleo mineral de grau cosmético não é comedogênico.

Os umectantes para pele oleosa podem incluir, na sua fórmula, diferentes compostos cosmecêuticos ativos, que podem ser similares aos que são incorporados às loções adstringentes já mencionadas, além dos que são descritos a seguir.

► **Ácido salicílico.** É um ácido aromático fenólico, popularizado como um beta-hidroxiácido, mas pela sua estrutura química não seria tal, uma vez que os grupos hidroxila e carboxil estão diretamente unidos a um anel benzênico; é solúvel em óleo e, assim, útil em peles oleosas, podendo atuar no óstio

folicular de glândulas sebáceas e no seu entorno. Sua ação é, majoritariamente, no nível epidérmico, sem passar para a derme. Tem capacidade de remover resíduos oleosos. Em concentrações de 2 a 12%, produz queratolise do estrato córneo. Os salicilatos são absorvidos percutaneamente e 10% aproximadamente permanecem na pele.

► **Niacinamida.** Existem algumas evidências de que reduz a produção de sebo e equilibra a barreira hidrolipídica. Foram realizados estudos clínicos *in vivo* e *in vitro* que demonstram a diminuição da produção de lipídios, com um efeito específico nos triglicerídios e ácidos graxos. Ao diminuir a atividade das glândulas sebáceas, reduz o diâmetro dos poros sebáceos.

► **Contas ou pérolas de polímeros absorventes.** São esferas que absorvem e retêm o óleo. São usadas em umectantes para absorver a oleosidade que chega à superfície cutânea.

► **Papaia.** Esta fruta contém uma enzima proteolítica, a papaína, que, ao ser aplicada sobre a pele, remove o óleo e descama os corneócitos superficiais.

► **Soja.** A fração fresca do leite de soja contém genisteína como fitoestrógeno e teria uma ação antiandrogênica e antiseborreica.

► **Retinol e retinoides.** O retinol corresponde à forma natural da vitamina A e tem um efeito secante sobre a pele; por isso, é incorporado a muitos produtos cosméticos. Entre os derivados de uso dermatológico, o ácido retinoico aporta um efeito esfoliante que afina a capa córnea e estimula a proliferação de queratinócitos basais, diminuindo o aspecto grosso da pele ao acelerar a renovação epidérmica. É indicado em concentrações variáveis, iniciando o tratamento com as mais baixas, a 0,01%, e pode ir aumentando segundo a tolerância. Inicialmente, pode produzir sensação de pele tensa e seca. Este derivado da vitamina A deve ser administrado sob supervisão médica. Os retinoides reduzem a produção de sebo, esqualeno e ésteres de cera, além de diminuir a liberação de ácidos graxos na superfície da pele.

► **Enxofre.** Tem sido usado desde tempos antigos, em apresentações variadas (amorfo, cristalino ou coloidal, e, segundo o método de produção, há outras variações, como “precipitado”, “sublimado” e “lavado”). Sua ação benéfica é atribuída a uma reação de oxirredução que regenera ligações dissulfeto, favorecendo a reorganização da queratina no folículo pilossebáceo.

► **Poli-hidroxiácidos.** Estruturalmente similares aos alfa-hidroxiácidos, são menos irritantes, produzindo menos ardor e prurido. São ácidos carboxílicos orgânicos com dois ou mais grupos hidróxidos em uma estrutura alifática ou alicíclica. A gluconolactona (ou ácido glucono deltalactona) é um componente natural da pele, de peso molecular maior que o ácido glicólico (178 *versus* 76); assim, penetra na pele de maneira gradual, minimizando a irritação. Em alguns casos graves de seborreia, pode-se diminuir a produção de sebo de modo muito efetivo com o uso de antiandrógenos por via oral, que são capazes de diminuir a estimulação hormonal da secreção, assim como com retinoides orais. Foram usados produtos tópicos com antiandrógenos, como espironolactona, e, embora tenham odor característico que os torna pouco toleráveis, foram alcançados resultados aceitáveis. A flutamida tópica tem resultados variáveis.

■ Aplicação de cosmecêuticos antisseborreicos

Existem muitos produtos no mercado cuja proposta é diminuir o sebo, no entanto não é descrito o mecanismo de ação em

relação à diminuição da aparência oleosa ou redução da produção de sebo.

Há alguns extratos de ervas cujo efeito adstringente é produzido por seu conteúdo em taninos, que formariam compostos de proteínas na reação química entre o cosmético e as proteínas da pele.

Entre os extratos de plantas mais usados estão os descritos a seguir.

► **Hamamélis (*Hamamelis virginiana*).** É um extrato complexo obtido das folhas e da casca por destilação por vapor que contém, além dos taninos, ácido gálico, óleos voláteis com atividade antisséptica e outros com capacidade antioxidante. Remove o excesso de sebo.

► ***Boswellia serrata* (ácido boswélico).** Tem efeitos anti-inflamatórios; assim, é combinado com outros compostos.

► **Abobrinha (*Cucurbita pepo*).** As sementes apresentam ácidos palmítico, linoleico, oleico e salicílico, bem como minerais como magnésio e zinco; assim, contribuem com o efeito amaciante da pele e de proteção da função de barreira.

► **Dulcamara (*Solanum dulcamara*).** Tem efeito antibacteriano.

► **Hidroxiácidos frutais combinados e alfa-hidroxiácidos (AHA).** Os hidroxiácidos provocam mudanças epidérmicas na união do estrato córneo com o estrato granular, diminuindo a coesão entre os corneócitos, isto é, manifestado pela descamação e diminuição da espessura do estrato córneo. Os efeitos na derme são mais notórios com os AHA de menor peso molecular, tais como glicólico, láctico e málico, e consistem em um aumento da síntese de glicosaminoglicanos (Figura 67.1). O ácido glicólico é um dos mais populares, que age como um esfoliante químico, solúvel em água e, assim, não atua no óstio folicular da glândula sebácea.

► **Lavanda (*Lavandula angustifolia*).** Usada como fragrância e, em forma de óleo, obtida por destilado de flores e caules, composto por acetato de linalol, geraniol, borneol, ocimene, pinene e outros, é usada como antisséptico, anti-inflamatório, antialérgico e inclusive como repelente de insetos.

► **Lírio azul (*Iris versicolor*).** Tem efeito anti-inflamatório.

► **Camomila (*Matricaria recutita*).** Existem vários tipos de camomila, como a romana e a alemã, sendo esta última mais potente por ter maior conteúdo de azulenos, bisabolol e fitosteróis, que lhe conferem efeitos anti-inflamatórios, vasoconstritores em paredes capilares, antissépticos e antialérgicos.

► **Nogueira (*Juglans regia*).** São obtidos extratos das folhas e casca, e óleos da noz. Apresenta propriedades adstringentes e fungistáticas. Tradicionalmente usado para queimaduras superficiais.

► **Carvalho (*Quercus robur*).** Os extratos da casca são mais ativos que os extratos das raízes, tem efeito adstringente, antisséptico e anti-inflamatório.

► **Salgueiro branco (*Salix spp.*).** Destilado das folhas e raízes, tem efeito adstringente e antisséptico suave.

► **Tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*).** É considerado um conservante natural, com efeito germicida e antisséptico; é obtido por destilado das folhas desta árvore originária da Austrália.

► **Chá verde (*Camellia sinensis*).** Pelo seu conteúdo de catequinas, tem efeitos terapêuticos, tais como: antioxidante, bacteriostático e antialérgico.

► **5 α -avocuta (*Butil avocadato*).** É um extrato purificado derivado do abacate, com efeitos anti-inflamatórios e antisseborreicos.

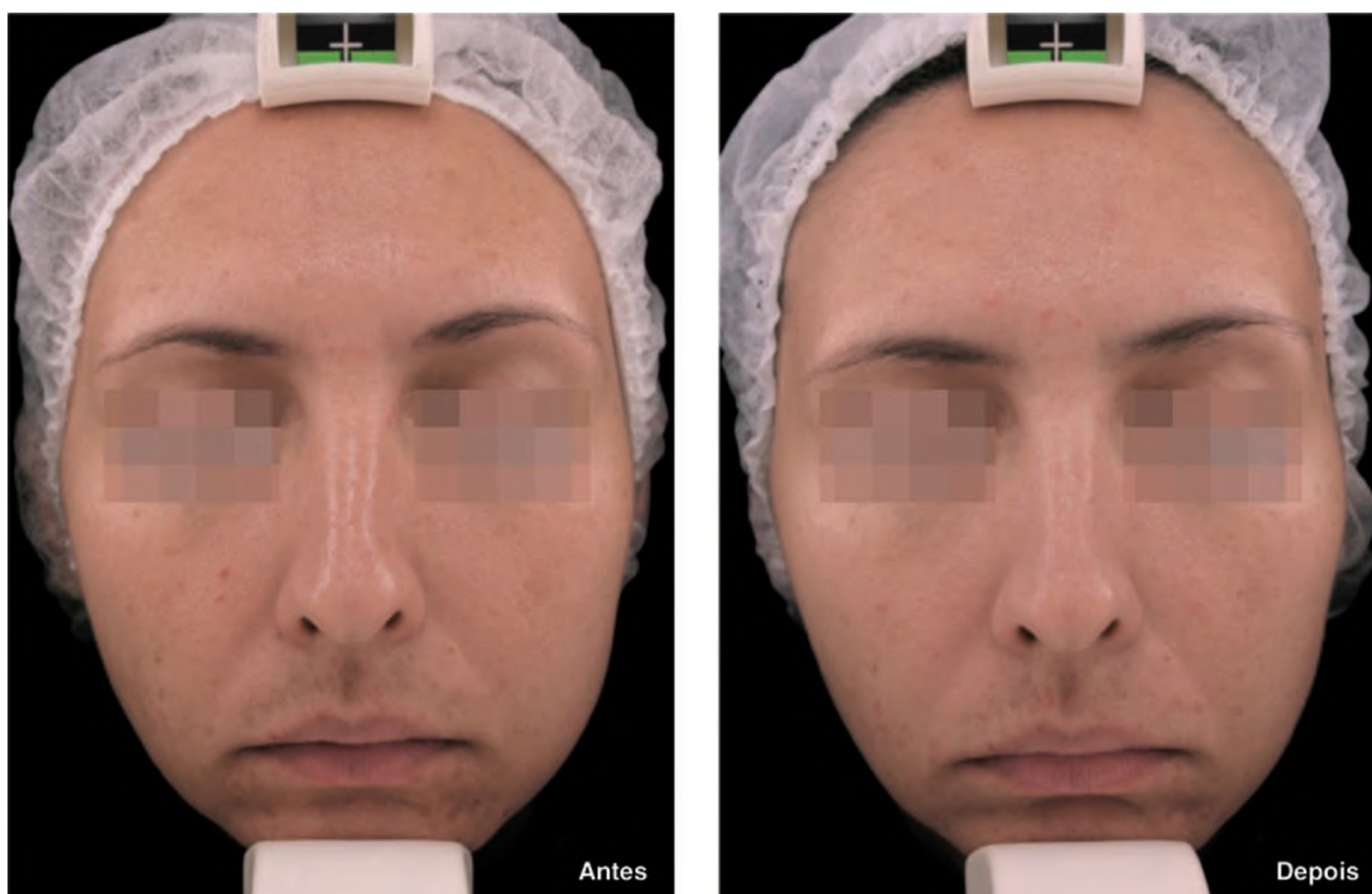


Figura 67.1 Antes e depois da utilização de uma loção antisseborreica à base de ácido glicólico 2,86% e gluconolactona 1%, utilizada 2 vezes/dia, por 28 dias. (Cortesia: Dr. Adilson Costa, São Paulo/SP, Brasil.)

■ Aplicação de cosméticos

Como último passo, são aplicados sobre a superfície cutânea produtos que podem conferir cor. A maquiagem para peles oleosas não contém óleos animais, vegetais nem minerais; incluem outras substâncias oleosas como a dimeticona ou ciclometicona, que deixam a pele com uma sensação de secura. Estes silicones são produtos não comedogênicos e hipoalergênicos, muito bem tolerados pela pele.

Em sua fórmula, a maquiagem incorpora pigmentos de óxido de ferro e agentes como o dióxido de titânio, óxido de zinco e caulim, que são partículas físicas capazes de absorver radiações ultravioleta A e B, e podem ser acrescentados outros filtros químicos, transformando-se em um excelente fotoprotetor para o rosto.

Sobre a maquiagem, podem-se aplicar pós-faciais que ajudam a prevenir a migração do produto cosmético e aumentam a absorção da oleosidade. Estes contêm pó (silicato hidratado de magnésio) e pigmentos, bem como carbonato de magnésio ou caulim (silicato hidratado de alumínio) para absorver o sebo e o suor.

Há também no mercado filtros solares formulados em gel apropriados para o cuidado da pele oleosa, para pacientes homens ou mulheres que não desejem usar maquiagem como a mencionada anteriormente.

► A tecnologia por trás dos produtos para pele oleosa

Foi incorporada aos produtos cosmeceúticos uma tecnologia desenvolvida inicialmente para controlar derrames industriais de solventes orgânicos.

O mecanismo de ação é fundamentado na adsorção do sebo em esferas de polímeros de 1 a 30 micrômetros de diâmetro, compostas por três monômeros, isobornilmetacrilato (IBMA), laurilmetacrilato (LMA) e divinilbenceno (DVB), que formam uma rede tridimensional de copolímeros que absorvem substâncias oleosas solúveis.

O sebo é absorvido por embebição, mantendo-se preso por forças de Van der Waals, que criam uma forte atração sem uniões químicas. Por isso, o óleo pode ser embebido e não se elimina quando o polímero é saturado ou apertado. O polímero pode expandir seu volume até 6 vezes enquanto absorve o sebo.

Esta é uma das poucas tecnologias que comprovadamente diminui a aparência oleosa, embora não seja de base botânica; contudo, quando se acrescentam produtos dessa origem, podem promover esta função como tais.

Os compostos citados serão repetidos como ingredientes nos cremes usados no passo seguinte após a limpeza, como parte da umectação da pele.

Alguns adstringentes “medicados” (de caráter menos cosmeceútico e mais “farmacêutico”) podem conter também mentol ou alcanfor. São denominados “para a zona T”, que se refere à região centrofacial (testa, nariz, queixo e parte média das bochechas), na qual as glândulas sebáceas são proeminentes e de maior atividade. Alguns desses produtos afirmam absorver o excesso de óleo e diminuir a produção, inclusive. Alguns produtos são formulados como loções para agitar, e contêm argila.

■ Esfoliantes

São basicamente adstringentes que contêm ácido salicílico ou extratos de avelãs, e, ao serem aplicados sobre a pele, aceleram o processo de descamação, diminuindo os comedões e

suavizando a superfície. Foram elaborados para peles oleosas com tendência a acne.

Há também esfoliantes mecânicos, em forma de esponjas ou grânulos abrasivos em uma base cremosa para remover escamas. Não contêm os químicos irritantes dos esfoliantes, e os fabricantes recomendam, para peles oleosas, usar 1 vez/semana.

Os cremes abrasivos incorporam óxido de alumínio, caros de frutas moídos, pérolas de polietileno ou grânulos de tetraborato de sódio decaidratados para remover células corneias, e são considerados úteis para controlar o excesso de sebo. Se forem usados de modo vigoroso, podem causar dano epidérmico.

Entre os agentes abrasivos, que podem ser usados, estão os de origem vegetal, tais como sementes pulverizadas de noz, damasco, pêssego etc., ou os de origem mineral, como sílica, diatomáceas, caulim, óxido de alumínio, e sintéticos, como o polietileno, náilon, cloreto de polivinila.

Também são usadas, com o mesmo propósito, algumas esponjas de fibra de poliéster que podem apresentar detergente incorporado.

■ Máscaras faciais

São produtos que se aplicam no rosto para atuar por alguns minutos, com objetivo terapêutico ou estético.

Existe uma variedade deles e, segundo seus componentes, são úteis para um tipo de pele específico. Para as peles oleosas, são recomendadas máscaras do tipo pasta ou barro, formuladas com argilas, como bentonita ou caulim.

O caulim é uma mistura de vários silicatos de alumínio, bom absorvedor de sebo e água, não comedogênico e com boa aderência à pele, assim como de fácil eliminação.

As máscaras apresentam uma variedade de propriedades, como “detoxificante”, antiestresse ou de utilidade terapêutica em dermatologia. Existem desde a história antiga, como em Etrúria, e, nos escritos de Ovídio, havia referência ao seu uso.

O efeito adstringente pode ser aumentado com o agregado de outras substâncias, tais como magnésio, óxido de zinco ou ácido salicílico, entre outros.

O uso destas máscaras deve ser regulado segundo cada paciente, sendo habitual de uma a três vezes, no máximo, por semana.

Algumas das máscaras são aplicadas como uma pasta sobre a pele e, após secar, são retiradas com água. Outras, que contêm polímeros, geralmente álcool polivinílico, transformam-se em um filme flexível que é retirado como se fosse uma película plástica.

O objetivo é melhorar a textura e a aparência da superfície cutânea, removendo corneócitos superficiais, dissolver ou adsorver o sebo e causar uma aparente redução no tamanho dos orifícios foliculares externos. Também deixam uma sensação agradável por meio da estimulação da microcirculação superficial.

Os efeitos produzidos foram estudados mediante variadas técnicas, inclusive testes computacionais que medem características da superfície cutânea ou quantificam os corneócitos eliminados.

► Conclusão

Na rotina de cuidado diário da pele oleosa, devem ser escolhidos aqueles produtos elaborados especialmente para este tipo de pele, para assim manter um aspecto são e livre do brilho indesejado.

► Bibliografia

- Baker MO. Masks and astringents/toners. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 229-237.
- Bisset D, Oblong J, Saud A *et al.* Biedermann topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function, K. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 103-113.
- Black D, Josse G, Rouvrais C, Lagarde JM. Skin care products for normal, dry and greasy skin. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 203-223.
- De Oliveira B, José A, Masayuki, Eto Y. *Formulario médico farmacéutico*. São Paulo: JOB Editorial e Publicidade Ltda.; 2005. p. 486.
- Ditre CM. Exfoliants: AHA y BHA. In: *Cosmeceuticals*. Edited by Draelos, Zoe Diana. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 111-118.
- Draelos ZD. Acne cosmeceutical myths. In: Draelos ZD (ed.). *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 173-175.
- Draelos ZD. Ancillary skin-care products. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 243-245.
- Draelos ZD. Botanical Cosmeceutical myths. In: Draelos ZD (ed.). *Cosmeceuticals*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 183-187.
- Draelos ZD. *Oily skin*. In: *Cosmeceuticals*. Edited by Draelos ZD. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 165-166.
- Draelos ZD. Productos cosméticos y cosmecéticos. In: Bologna JJ, Rapini R. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2361-2372.
- Draelos ZD. *Skin cleansers*. In: Draelos ZD. *Cosmetics in dermatology*, second edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp. 207-214.
- Kaminsky A, Troielli P, Cirigliano M. Acné. In: Herane M, Isabel, Urbina Francisco. *Dermatología I*. 2. ed. Santiago: Salesianos Impresores S.A.; 2008. p. 162-171.
- Michalun N, Michalun V. *Skin Care and Cosmetic Ingredients Dictionary*. Albany: Milady Publishing Company; 1993. p. 187.
- O'Donoghue MN. Cosmeceuticals. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 239-242.
- Schwartz JR. Cosmeceutical metals. In: *Cosmeceuticals*. Edited by Draelos ZD. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 89-95.
- Thiboutot D, Strauss J. Diseases of the sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz, S.I., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 672-687.
- Tur, Ethel y Brenner. Skin and gender. In: Baran R, Maibach H. *Textbook of Cosmetic Dermatology*, third edition; Abingdon: Taylor & Francis; 2005. p. 13-26.
- Viglioglia P. Acné. In: Viglioglia y Rubin, *Cosmiatría II*. Buenos Aires: APAmérica de Publicaciones SA.; 1989. p. 175-195.
- Viglioglia, P. Biología cutánea “La piel Normal”. In: Viglioglia y Rubin, *Cosmiatría II*. Buenos Aires: APAmérica de Publicaciones SA.; 1989. p. 22-74.
- Viglioglia, P. Cuidados de la piel sana. In: Viglioglia y Rubin, *Cosmiatría II*. Buenos Aires: APAmérica de Publicaciones SA.; 1989. p. 75-89.
- Viglioglia P, Rubin J, Iribarren NA. Seborrea. In: Viglioglia y Rubin, *Cosmiatría II*. Buenos Aires: APAmérica de Publicaciones SA.; 1989. p. 165-174.

68

Pele Sensível

Vanesa Piquero-Casals

Astrid Castro-Castro

Jaime Piquero-Martin

- Introdução, 666
- Manifestações clínicas, 666
- Formulações cosméticas para peles sensíveis, 666
- Tipos de utilização cosmecêutica, 667
- Procedimentos dermocosméticos em peles sensíveis, 668
- Cosméticos de correção | Princípios ativos utilizados em peles sensíveis, 669
- Conclusão, 669
- Bibliografia, 670

► Introdução

A pele do rosto, em geral, é classificada como seca, oleosa ou mista. Contudo, outro tipo também deve ser considerado: a pele sensível, cuja principal característica é maior grau de sensibilidade ou sintomas sensoriais anormais, quando comparada aos outros tipos, bem como a capacidade para reagir facilmente a estímulos físicos e químicos do entorno, produzindo irritação, alergias e/ou outras complicações. A sensibilidade provavelmente se deve a disfunção na barreira epidérmica.

No boxe a seguir, é apresentado um guia para a utilização de produtos cosmecêuticos para peles sensíveis.

Guia para uso de cosmecêuticos em peles sensíveis.

De preferência, devem ser usados pós em vez de cremes ou loções
Devem ser facilmente removíveis com água. Não devem ser usados cosméticos resistentes à água (*waterproof*)
Devem-se usar produtos cosméticos recém-comprados. Descartar cosméticos antigos
Os cosméticos que não contenham fotoprotetores químicos devem ser escolhidos
Devem-se usar cosméticos que contenham no máximo 10 componentes
Bases de maquiagem, em creme, pó ou líquido, devem ter base de silicone ou derivados (ciclometicona, dimeticona)
Esmaltes (vernizes) de unhas devem ser evitados
São preferíveis delineadores e máscaras de cílios de cor preta. Já as sombras de olhos devem ter cor terra e ser claras; os delineadores de sobrancelhas e cílios devem ser em forma de lápis

Há três tipos de sensibilidade que caracterizam este tipo de pele:

- Induzida: é produzida por influência de fatores externos, tais como tratamentos cosméticos inadequados, alimentos, mudanças climáticas, ingestão de determinados medicamentos, *peeling* ou *laser*, ou por alterações sistêmicas (disfunções endócrinas, doenças autoimunes, carcinóide, dentre outras)
- Hereditária: ocorre quando os pacientes são afetados por atopia e apresentam sensibilidade especial a fatores externos e alergias
- Idiopática: é mais frequente em mulheres, que relatam rubor a qualquer estímulo.

A pele sensível é um dos problemas de consulta mais frequentes e um desafio para a indústria cosmético-farmacêutica. Em diversos estudos realizados nos EUA, na Inglaterra, na Europa e no Japão, de 40 a 50% de um grupo de mulheres informaram ter pele sensível.

► Manifestações clínicas

A pele sensível é caracterizada por sintomas subjetivos, neurossensoriais (coceira, ardor, calor), quimiossensoriais (induzidos por substâncias químicas) e psicológicos.

Mills e Berger (1991) classificam os portadores de pele sensível em quatro categorias:

- Pessoas com doenças crônicas dermatológicas, tais como: dermatite atópica, dermatite seborreica e rosácea

- Pessoas que padecem de doenças dermatológicas, mas clinicamente não aparentes ou inativas. A atopia é um exemplo clássico em que a superfície da pele aparentemente não afetada pode mostrar somente sequidão e descamação
- Pessoas que sofreram trauma intenso no passado, tal como queimaduras de sol, irritação e dermatite alérgica de contato. Anos depois do trauma, demonstram sensibilidade não usual aumentada da pele a um agente agressivo externo
- Pessoas que não se encaixam em nenhuma das categorias anteriores, mas relatam sensações anormais e desagradáveis, sem sinais visíveis de que estas sejam produzidas por agentes tópicos.

Para avaliar a pele sensível, devem ser levados em conta parâmetros de tolerância, tais como: sensação de desconforto ao lavar o rosto com sabonete, eritema induzido por vinho tinto, estimulação mecânica, tolerância ou não à luz ultravioleta e outros fatores, como a existência de *Demodex*.

Em geral, relata-se pele sensível no rosto; contudo, pode ser observada em outras regiões. Por ordem de frequência, a pele sensível é descrita em: rosto, mãos, couro cabeludo, pés, pescoço, tronco e dorso. Os fatores que a desencadeiam, também nesta ordem, são: frio, calor, estresse, exposição solar, sabonetes, vento, nadar, água da ducha, cosméticos, atrito e contaminação.

O modo de aplicação de um produto cosmético na pele influencia a sensibilidade. A fricção ou massagem pode provocar aumento de eritema, edema e vasodilatação.

Manobras suaves, sem fricção, efetuando um simples deslizamento do produto sobre a superfície, sem ultrapassar o plano cutâneo, são indicadas e minimizam os efeitos de intolerância.

► Formulações cosméticas para peles sensíveis

Uma formulação cosmética apresenta três componentes: princípios ativos, veículo e substâncias adicionais. Entre as substâncias adicionais devemos levar em conta os perfumes e conservantes, já que representam os ingredientes com maior potencial agressivo, especialmente em peles sensíveis.

Os conservantes são causa importante de reações de intolerância. Sua função é limitar a proliferação bacteriana, preservar os componentes de decomposição por ação da luz solar ou pela temperatura e evitar os mecanismos de oxidação que possam modificar as qualidades do produto.

As fragrâncias também contêm moléculas que podem provocar alergia e são responsáveis por 30% das dermatites de contato por cosméticos. As fragrâncias apresentam entre 10 e 300 ingredientes individuais, potencialmente capazes de desenvolver uma dermatite de contato.

A maioria dos cosméticos contém algum tipo de fragrância: mesmo que seja rotulado como “sem perfume”, um cosmético sempre tem um odor perceptível o bastante para ocultar ou mascarar o aroma dos componentes da fórmula. Em pacientes com pele sensível, devemos evitar produtos perfumados ou usar aqueles com a menor quantidade de ingredientes possível. O cosmético hipoalergênico, uma denominação aceita universalmente, sugere que o produto foi submetido a uma série de ensaios que comprovam sua baixa capacidade agres-

siva e sua boa tolerância cutânea; assim, estes são os produtos que devem ser prescritos para pacientes com peles sensíveis.

Os pacientes cuja pele apresenta sensibilidade maior a determinados componentes tópicos devem ser orientados em relação a quais produtos pode usar e quais deve evitar.

No boxe a seguir, são amoladas diretrizes para a utilização de produtos tópicos em pele sensível.

Guia geral sobre uso de produtos tópicos em peles sensíveis

Elimine ou, se não for possível, reduza a concentração de alérgenos e irritantes comuns

Use produtos puros, de alta qualidade e sem contaminantes

Evite produtos antioxidantes responsáveis por reações de hipersensibilidade

Não use veículos voláteis e substâncias que provoquem estimulação cutânea (mentol)

Evite solventes que promovam a penetração cutânea (propilenoglicol, etanol). Se necessário, escolha glicóis altos, como o polietilenoglicol, que não penetram no estrato córneo e formam pontes de hidrogênio com os produtos penetrantes

Escolha com cuidado surfactantes usados em limpeza ou como emulsificantes.

Os surfactantes aniônicos (lauril sulfato de sódio) não devem ser usados porque são irritantes, penetram o estrato córneo, unem-se às proteínas, edemaciam o estrato córneo e possibilitam maior penetração de outras substâncias, tais como antimicrobianos; surfactantes catiônicos têm ação intermediária

Surfactantes não iônicos penetram menos na pele, mas podem alterar a composição, a síntese e o conteúdo de fosfolípidios epidérmicos

Escolha conservantes de baixo potencial sensibilizante (sem parabenos)

► Tipos de utilização cosmecêutica

Agrupam-se sob a denominação de proteção cosmética o conjunto de indicações que possibilita conservar as mudanças obtidas, reparar e manter o estado do estrato córneo e a condição cosmética que isso representa. Tudo discutido até aqui é muito importante para o paciente com pele sensível ou que tende ao rubor.

A proteção abrange diferentes tipos de produtos: cosméticos de higiene, tonificantes, maquiagem, emolientes, protetores solares.

■ Cosméticos de higiene

A remoção de maquiagens especiais ou terapêuticas, que são em geral aderentes, usadas às vezes em peles sensíveis, demanda demaquilantes especiais que eliminem a base sem fricção, para não induzir eritema.

Como as pálpebras exigem cuidados especiais, são usados nessa área géis ou loções especialmente formulados para peles sensíveis, com borato de sódio ou camomila.

Os agentes com pH ácido ou neutro, com surfactantes não iônicos e que deixem resíduos mínimos na pele, são preferíveis em peles sob risco de reações de irritação.

■ Cosméticos tonificantes

As loções tonificantes são uma forma cosmética geralmente líquida, transparente ou translúcida, cujo veículo contém água, podendo conter também álcool ou propilenoglicol.

As loções tonificantes têm diversas funções: higiênica, adstringente e descongestionante. Em peles sensíveis, devem ser

evitadas loções tonificantes cujo veículo seja alcoólico ou que contenham mentol, eucalipto ou cânfora.

A substituição de uma loção tonificante por águas termais é amplamente difundida e muito bem aceita por pessoas com peles sensíveis em virtude de seu conforto na aplicação e de sua eficácia, proporcionando frescor e descongestionamento, bem como reduzindo o calor induzido pela vasodilatação.

■ Cosméticos protetores | Filtros solares

Para as peles sensíveis é recomendado o uso de protetores solares com os seguintes ativos:

- Octilmetoxicinamato: filtro UVB; recomenda-se de 2 a 10%
- Mentil antranilato: filtro UVA; recomenda-se de 3,5 a 5%
- Benzofenona-3: filtro UVA; recomenda-se de 2 a 6%
- Avobenzona: filtro UVA e UVB; recomenda-se de 1 a 5%
- Mexoryl® SX: filtro UVA; recomenda-se de 1 a 4%
- Óxido de zinco: filtro físico micronizado
- Dióxido de titânio: filtro físico micronizado
- Proteína de soja: hidratante
- Coenzima Q10 + vitamina E: antioxidante
- Cevada, camomila: anti-inflamatório
- Immuno Cell® (*Saccharomyces cerevisiae*): estimula as defesas da pele
- Silicones, para que seja resistente à água.

É importante levar em conta que esses produtos devem ser formulados em bases de gel ou emulsões A/O (água/óleo) muito leves, para serem aplicados em peles sensíveis, sem fragrâncias e com a menor quantidade de conservantes, que assegurem uma proteção eficiente. Deve-se ter precaução adicional com os produtos que têm efeito à prova d'água, já que apresentam difícil aplicação e requerem manobras de fricção.

Apresentamos diretrizes para a utilização de fotoprotetores para pele sensível no boxe a seguir.

Guia para o uso de fotoprotetores em peles sensíveis

Escolha protetores solares contra raios ultravioleta A e B. Os filtros físicos são mais bem tolerados (dióxido de titânio e óxido de zinco)

Prefira fotoprotetores que contenham silicones protetores (dimeticona ou ciclometicona)

Escolha uma base de maquiagem suave e de fácil extensão

Evite fotoprotetores resistentes à água e bases de maquiagem densas, difíceis de aplicar ou retirar sem agentes irritantes

Preferencialmente, use filtros solares livres de óleo

■ Cosméticos de camuflagem | Maquiagem

A maquiagem é um fator muito importante nestes pacientes, já que elimina o estigma de “rosto vermelho”, proporcionando, assim, um saudável efeito psicológico. Em casos de eritema facial relevante, a aplicação de uma base fluida de cor verde sobre a pele, depois tonalizada com uma base opaca, fluida, da cor adequada a cada pele, garante um excelente aspecto cosmético.

A escolha da maquiagem é sempre um ato importante, e a paciente com rosácea, devidamente assessorada, pode maquiarse. Isso tem um efeito psicológico positivo. É aconselhável que essas pacientes escolham bases fluidas, siliconadas e hipoalergênicas, adequadas à pele oleosa, livres de óleos ou

bem mais umectantes nos casos de pele ressecada. As bases fluidas que contêm silicones carecem de atividade comedogênica, são facilmente dispersíveis sobre a pele, contêm pouco potencial de irritação e garantem um aspecto de ténue suavidade à pele; deve-se preferir sempre aquelas com poucos ingredientes e substâncias químicas.

Os pós cosméticos apresentam poucos agregados e conservantes, portanto, podem ser usados em peles seborreicas. Uma precaução é que, durante a higiene, sejam muito bem limpos (removidos) da superfície cutânea.

Os cosméticos para pálpebras devem ser cuidadosamente selecionados. Deve-se preferir lápis delineador a delineador líquido; os lápis são feitos à base de ceras e contêm menos conservantes e pigmentos. Os pigmentos, os conservadores e o látex dos delineadores líquidos podem agravar as blefarites.

As sombras devem ter, de preferência, cores claras, cor terra, e não apresentar brilhos ou tons nacarados.

As máscaras para cílios devem ser hipoalergênicas; a experiência informa que a cor preta é a que menos produz reações, e os tons vermelhos os que mais induzem reações.

■ Cosméticos corretivos | Emolientes

Dentre os cosmecêuticos que ajudam a evitar o rubor e a intolerância sofridos por peles sensíveis estão os que atuam como mucilagem, formando uma camada protetora sobre a pele e minimizando os danos da barreira; entre eles, encontram-se aloe vera e figo-chumbo, os quais, apresentados em forma de emolientes, favorecem a flexibilidade cutânea, conferem melhor textura e diminuem a sensação de sequidão ou tensão, que é frequente nos pacientes com rosácea, uma das afecções das peles sensíveis.

Uma função do produto emoliente é a de reposição dos componentes da barreira de permeabilidade, diminuindo, dessa maneira, a incidência de ocorrências de irritação. O agregado de ativos como o pantenol (vitamina B₅) ajuda a recompor o estrato córneo, conferindo à pele um tato mais suave, alívio da sensação de tensão e maior flexibilidade.

A forma cosmética preferida é a emulsão, por sua fácil dispersão, embora deva ser aplicada sem massagem e em camadas finas para não provocar oclusão. As emulsões A/O são indicadas para as peles muito secas; seus veículos, geralmente, contêm óleos minerais ou petrolato que lhes conferem textura oleosa, poder semioclusivo e podem ser cosmeticamente pouco confortáveis. As emulsões emolientes com veículos fluidos A/O, do tipo umectante, agem mais rapidamente, são evanescentes, dão sensação de frescor, mas, às vezes, podem agravar a percepção de tensão na pele sensível em razão da ação dos seus ativos com ação higroscópica.

A escolha do veículo adequado para cada tipo de pele a ser tratada é muito importante. Os produtos emolientes indicados para pele sensível devem cumprir as condições expressadas anteriormente: ter poucos conservantes, não ter perfume nem cor.

Existem ativos com efeito anti-inflamatório denominados naturais, como são o bisabolol, a alantoína e os polifenóis, tais como chá verde, que sós ou combinados com outros produtos do grupo dos polifenóis são muito utilizados para reduzir o rubor de afecções como a rosácea.

Há substâncias proteicas que atraem água, entre elas: colágeno, elastina, ácido hialurônico, extrato de placenta e ceramidas. O colágeno, assim como a elastina, é uma proteína com alto peso molecular, incapaz de penetrar nas camadas da

pele, mas com capacidade de absorver água e, dessa maneira, melhorar a aparência da pele, mas não substitui as fibras de colágeno próprias da derme. O ácido hialurônico é o componente básico da matriz intercelular amorfa da derme que age como um cimento para os componentes desta camada e é um excelente capturador de água, portanto, está sendo amplamente usado em compostos umectantes.

Entre os cosmecêuticos acrescentados a produtos emolientes que evitam o TEWL (perda transepidermica de água, cuja sigla consagrada internacionalmente vem do inglês *transepidermal water loss*) recomendados para peles sensíveis, encontram-se: extrato de gérmen de trigo (*Triticum vulgare*) e sericina, que formam uma película com a queratina e as ceramidas:

- As *ceramidas* derivam de ácidos graxos e representam 50% dos lipídios da camada córnea, amplamente usada nos cremes cosméticos por suas propriedades reparadoras da barreira cutânea
- Os *óleos poli-insaturados* correspondem a ácidos graxos essenciais, são precursores da síntese de prostaglandinas mediante a coleta de radicais livres e a regeneração de tecidos. Entre estes óleos podemos mencionar: onagra, barragem, jojoba e rosa-mosqueta
- *Regenerantes*: ceramidas, cefalinas (regenerante lipídico), ceramida 3 (regenera a barreira lipídica), glicoproteínas (regenerante celular com atividade fagocítica), lisado de *saccharomyces* (ativa e reativa a regeneração celular, estimula respiração celular), glicosaminoglicanas (cicatrizante/regenerante).

► Procedimentos dermocosméticos em peles sensíveis

As máscaras representam um tratamento cosmético muito antigo e têm significativo valor psicológico. As máscaras são usadas em cosmiatria em diferentes condições. Geralmente, são massas plásticas e dúcteis, que se aplicam sobre o rosto. Sua composição se adapta às condições da pele, com propriedades descongestionantes, emolientes, balsâmicas, refrescantes. São preferidos os veículos cremosos, em vez dos géis, em razão de suas propriedades não oclusivas e refrescantes e da fácil aplicação e remoção.

As máscaras são aplicadas no final de um tratamento cosmético, mas podem ser indicadas como complemento ao tratamento médico para diminuir a sensação de calor do *flushing*, por exemplo. Máscaras de gases embebidas em infusão de camomila, máscaras gelificadas com ativos que atuam sobre a vasodilatação, *Centella asiatica*, hamamélis e castanha-da-índia também são usadas.

As máscaras úmidas, de consistência viscosa ou cremosa, não evaporam seu solvente e permanecem sobre a pele, frescas e maleáveis. São úteis na pele eritematosa, já que associam propriedades emolientes e descongestionantes. Devem ser retiradas com compressas umedecidas em água ou com loções emolientes sem friccionar.

Também recomenda-se aos pacientes com rubor facial a aplicação de máscaras de iogurte natural gelado 2 vezes/semana por 20 min na pele e, depois, retirá-las com algodão umedecido. Geralmente, o efeito da máscara é imediato, observando-se a superfície da pele suave e mais pálida, efeito muito apreciado pelos pacientes.

Devemos recordar que os procedimentos cosmetológicos que empregam aparelhos que incrementam a temperatura da pele (infravermelho, máscaras de calor, vaporização etc.) podem aumentar o eritema e a vasodilatação, agravando o quadro clínico e favorecendo ocorrências de intolerância.

Contudo, os métodos a *laser*, terapia fotodinâmica e luz intensa pulsada têm sido utilizados cada vez mais em casos de rosácea, eritema facial, *flushing* e telangiectasias, demonstrando ser efetivos no controle dessas afecções, já que reduzem o rubor posterior em 80% dos casos (o *flushing* em 78% dos pacientes), com melhoria da textura cutânea.

► Cosméticos de correção | Princípios ativos utilizados em peles sensíveis

Dentre os princípios ativos que podem ser incorporados nos cosmeceúticos para peles sensíveis, mencionaremos os mais relevantes.

■ Despigmentantes

O arbutin, derivado glicosilado da hidroquinona que é obtido de diferentes espécies vegetais, tais como folhas de *Uva ursi*, *Morus nigra* e casca de pau-pereira, atua do mesmo modo que a hidroquinona, inibindo a tirosinase e o ácido kójico, substância produzida pela levedura de Koji (*Aspergillum orizae*) originária do Japão e cujo mecanismo de ação é a inibição da melanogênese por meio da sua união com a catecolase, principal fração proteica do complexo tirosinase. O ácido azelaico é obtido do fungo lipofílico *Pityrosporum ovale*, atua inibindo de maneira competitiva a tirosinase, e as concentrações usadas vão de 15 a 20%. O extrato de alcaçus (*licorice*) contém glabridina que atua como despigmentante, inibindo a formação de melanina, e apresenta atividades anti-inflamatória e antirradicais livres. Outros ativos despigmentantes que podem ser recomendados por produzirem pouca irritação ou sensibilização são: alfa-arbutin, melfade J, *gigawhite*, adenina, Antipollon Ht® (silicato de alumínio), azeloglicina, *clariskin*, *skin whitening complex*, Saxífraga (*Saxifraga sarmentosa*), amoreira (*Morus alba*), raiz de escutelária (*Scutellaria baicalensis*), suco de uva (*Vitis vinifera*), aloesina (*Aloe vera*), escina beta-sitosterol, chá verde (*Thea sinensis*), matricária (*Chamomilla recutita*), flavonoides (plantas do gênero *Citrus*), *paper mulberry* (*Broussonetia kasinoki* e *B. papyrifera*), betacarotenos, emblica (extrato de *Phyllanthus emblica*).

Entre as vitaminas que podem ser incorporadas aos cosmeceúticos, encontram-se: vitamina A (palmitato), retinaldeídos, óleo de rosa-mosqueta, vitamina E (α -tocoferol), vitamina B₅ (pantenol), vitamina C (ácido ascórbico, fosfato de ascorbila magnésio), vitamina H (biotina), ácido nicotínico e provitamina B (ácido pantotênico).

Dentro do grupo das vitaminas, destaca-se o retinol em baixas concentrações (0,005%), em cremes ou emulsões, mas sua menor capacidade de penetração faz com que sua prescrição seja limitada. O retinaldeído, derivado do retinol, é considerado um metabólito intermediário no metabolismo da vitamina A, e seu uso pode ser benéfico em pacientes que têm eritema e inflamação faciais.

O óleo de rosa-mosqueta (laboratório) é um óleo natural que contém ácido transretinoico, ácidos graxos poli-insaturados, fitosteróis e grupos de vitaminas B, e é usado no tratamento dermatológico de cicatrizes antiestéticas, hipertróficas e hipercrômicas, derivadas de golpes, traumatismos, cirurgias ou queimaduras. Para grávidas e lactantes, recomenda-se o uso de 2 a 10%.

Outra vitamina útil em pacientes com pele sensível é a ubiquinona ou coenzima Q10 que se encontra em todas as células vivas nas membranas mitocondriais. Apresenta propriedades antioxidantes e boa penetração tissular, características que massificaram seu uso nos últimos anos em preparados cosméticos antienvhecimento.

Os alfa-hidroxiácidos (ácidos glicólico, láctico, málico, mandélico, tartárico, cítrico e pirúvico) são compostos derivados de diferentes plantas: o ácido glicólico deriva da cana-de-açúcar, o ácido málico da maçã, o ácido tartárico das uvas e o ácido cítrico do limão. O ácido láctico também pertence a este grupo, mas deriva do soro do leite. Todos eles, em baixas concentrações, podem ser utilizados em peles sensíveis. Pode ser utilizado ácido glicólico em concentração não superior a 8% com pH 4,5 a 5,5 como um bom umectante.

Os antioxidantes provêm de extratos de plantas como *Aloe vera*, chá verde, lavanda, camomila, calêndula, óleo de jojoba, óleo de melaleuca, óleos aromáticos derivados do eucalipto, cânfora, hortelã e jasmim.

Aloe vera é amplamente usada em cosmética na elaboração de cremes, sabonetes e xampus; a mucilagem é obtida das folhas da planta como um gel incolor que contém 99,5% de água e uma complexa mistura de mucopolissacarídeos, aminoácidos e minerais.

Outros antioxidantes do tipo *scavengers* (varredores) são a vitamina E, o manitol, o ácido úrico, a albumina, *edelweiss*, a ubiquinona (Q10). Dentre os redutores, temos glutathione, vitamina C e vitamina A. Dentre as enzimas, temos superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, oxidorreduções, collagenase. Entre os quelantes metálicos: transferrina ou lactoferrina. Há também os doadores de hidrogênio, como flavonoides. Assim como o extrato de *Leontopodium alpinum* (*edelweiss*), a kinetina (combinação sinérgica de n-6-furfuriladenina, ácido alfalipoico e fosfato de ascorbila magnésio), a idebenona (novo e potente antioxidante, considerado um ativo inteligente). O chá verde, contém cafeína, taninos, teofilina, teobromina, metilxantina, adenina, nucleotídeos adenina, guanina, citosina, quercetina, clorofila, xantofila, caroteno, vitamina B, catequinas, vitamina C, vitamina E, flavonoides, polissacarídeos e flúor.

A indústria cosmética está interessada na utilização de ingredientes ativos capazes de estimular o crescimento celular, ativando o mecanismo de defesa natural, alcançando um balanço biológico. Entre esses ativos, encontram-se: glicoproteínas, lisado de *Saccharomyces*, *colostrum whey*, glicosaminoglicanos, lipopeptídios, kinetina, polipeptídios e pró-elementos com Cu, Mn, Se, Zn e Au, com efeito hidratante, reparador, protetor da radiação UV, e que favorecem a cicatrização.

► Conclusão

Para o tratamento dos pacientes com pele sensível devemos ter cuidados gerais especiais, alimentares, medicamentosos,

ambientais e locais. Recomenda-se reduzir ao mínimo o consumo de bebidas alcoólicas, alimentos picantes e muito condimentados.

A pele sensível costuma reagir de modo não desejado às mudanças bruscas de temperatura; essas variações rompem os vasos capilares, produzindo rubor da pele. Consequentemente, é necessário evitar os ambientes demasiadamente quentes e úmidos, como saunas e banhos de vapor.

Outro cuidado importante para este tipo de pele é a limpeza, que deve ser realizada com produtos que respeitem seu equilíbrio natural, sem alterá-lo e eliminando todo rastro de sujeira e maquiagem de modo suave. Caso requeira uma limpeza mais profunda, os esfoliantes não devem incluir microesferas (*scrubs*), já que estas maltratariam a epiderme. Nestes casos, é melhor utilizar produtos que contenham micropartículas que se eliminam esfregando-as na pele e criam uma camada que retirará com cuidado as células mortas. Para completar o tratamento, é aconselhado, depois da limpeza, 1 ou 2 vezes/semana, aplicar uma máscara anti-inflamatória ou descongestionante.

Por último, na pele sensível, deve-se ter muita precaução ao usar cremes com ácidos frutais (AHA), retinoides, entre outros, com mecanismo renovador cutâneo, mas que podem piorar o quadro de sensibilidade. Desse modo, devemos testar sua tolerância e avaliar risco/benefício nestes casos. As mulheres que têm este tipo de pele devem usar cremes hipoalergênicos específicos que ajudem a restituir o manto hidrolipídico e suavizar o rubor. O cuidado adequado da pele sensível aumentará sua resistência às agressões externas, melhorando sua aparência. A orientação dos pacientes para o cuidado e tratamento de sua pele é de grande importância para mantê-la saudável.

► Bibliografia

- Birowski J. The use of cleansers as therapeutic concomitants in various dermatologic disorders. *Cutis* 2001; 68 (5Suppl):12-9.
- Birowski J. The use of cleansers as therapeutic concomitants in various dermatologic disorders. *Cutis*. 2001; 68(5 Suppl):12-9.
- Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Le Charpentier Y, Segard C. Repair of UVA-induced elastic fiber and collagen damage by 0.05% retinaldehyde cream in an ex vivo human skin model. *Dermatology*. 1999; 199(suppl 1):43-8.
- Bornkessel A, Flach M, Arens-Corell M, Elsner, Fluhr JW. Functional assessment of a washing emulsion for sensitive skin: mild impairment of stratum corneum hydration, pH, barrier function, lipid content, integrity and cohesion in a controlled washing test. *Skin Res Technol*. 2005; 11(1):53-60.
- Castro A. *Protectores solares, técnicas y fundamentos para su formulación*. Edición ACASTRO, 1986.
- Chiu A, Kimbal AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149(4):681.
- DeLacharriere O, Baverel M, Reiche L et al. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. 2001; 145:258-63.
- Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis*. 2005; 75(3 Suppl):17-21; discussion 33-6.
- Draelos ZD. *Cosmeceuticos: dermatologia estetica*. Madrid: Elsevier. 2006
- Draelos ZD. Cosmetic selection in the sensitive-skin patient. *Dermatologic Therapy*. 2001; 14:194-9.
- Draelos ZD. Cosmetics conundrums. *Dermatology Times*. Jan, 2004.
- Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2001; 20:209-14.
- Draelos ZD. Facial hygiene and comprehensive management of rosacea. *Cutis*. 2004 Mar; 73(3):183-7.
- Draelos ZD. Sensitive skin: perceptions, evaluation and treatment. *Am J Contact Dermatol*. 1997; 8:68-78.
- Frosch PJ, Kligman AM. Recognition of chemically vulnerable and delicate skin. In: Frost P, Horwitz SN, eds. *Principles of cosmetics for the dermatologist*. St. Louis: Mosby, 1982: 287-296.
- Frosch PJ, Kligman AM. Recognition of chemically vulnerable and delicate skin. In: Frost P, Horwitz SN, eds. *Principles of cosmetics for the dermatologist*. St. Louis: Mosby, 1982: 287-96.
- Greaves MW. Topical alfa hidroxiacid derivative for relieving dry itching skin. *Cosmetics & Toiletries*. 1990; 105:61-3.
- Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH, Edison BL. Related articles. The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis*. 2004; 73(2 Suppl):3-13.
- Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg*. 2009; 28(2):77-85.
- Jaimovich L. Rosácea. Cuadro clínico y tratamiento. *Act Terap Dermatol*. 1996; 19(6):429-41.
- Janssen TH, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997; 80:144-50.
- Janssen Th, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997; 80:144-50.
- Jonathan W. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol*. 1994; 130.
- Kassir R, Kolluru A. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther*. 2011 Aug 17.
- Keller KL, Neil A, Fenske. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:611-25.
- Kligman AM. Human models for characterizing "sensitive skin". *Cosmetic Dermatol*. 2001; 14:15-9.
- Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafé JL. Inhibitory effects of retinoids on vascular endothelial growth factor production by cultured human skin keratinocytes. *Dermatology*. 1999; 199(Suppl 1):25-7.
- Martin R, Green RL, Weinkauff AC, Reilly D, Muratha RI. Testing the effects of personal products on subjects with cosmetic sensitive skin. *Proceedings of the 19th IFSCC Congress*. Sydney, Australia, octubre 1996.
- Mills OH, Berger RS. Defining the susceptibility of acne-prone and sensitive skin populations to extrinsic factors. *Dermatol Clinics*. 1991; 1:93-8.
- Misery L, Boussetta S, Nocera T et al. Sensitive skin in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(4):376-81.
- Misery L, Sibaud V, Mrial-Kieny C et al. Sensitive skin in American population: prevalence, clinical data, and role of the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2011; 50(8):961-7.
- Nichols K, Desai N, Lebwohl M. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis*. 1998; 61:344-6.
- O'Lenick AJ, Siltech LLC. Comparatively speaking: cosmetic vs cosmeceutical vs drug? *Cosmetic & Toiletries*. Junio, 2009.
- Piquero-Martin J, Castro de Castro Astrid. *Guia dermocosmética de Venezuela* 1996. 1. ed. Caracas Grupo Picas; 1996.
- Piquero-Martin J, Herane MI. Esquemas terapéuticos de la rosácea. In: Herane MI, Piquero-Martin J (eds.). *Rosácea y afecciones relacionadas*, 1ª ed., Caracas, Editorial Creser Publicidad 1013 CA, 2007, pp. 169-182.
- Ramsing DW, Agner T. Preventive and therapeutic effects of a moisturizer. *Acta Derm Venereol*. (Stock) 1997; 77:335-7.
- Rawlings AV, Canestrari DA, Dobrowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatology Therapy*. 2004; 17:49-56.
- Rondon Lugo A, J Roberto Antonio, Piquero-Martin J et al. *Dermatologia ibero-americana online*. ppi 201002DC3612. En: <http://piel-l.org/libreria/e-books/dermatologia-ibero-americana-online>.
- Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt AM, Misery L. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol*. 2008; 158(1):130-3.
- Souza VM. *Ativos dermatológicos: guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação, para médicos e farmacêuticos* – vol. 2. Pharmabooks, São Paulo, 2005.
- Takahasi M, Machida Y, Tsuda Y. The influence of hydroxyacids on the rheological properties of stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem*. 1985; 36:177-87.
- Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxiacids: therapeutic potentials. *The Canadian Journal of Dermatology*. 1989; 1(5):108-12.
- Vienne MP, Ochando N, Borrell MT et al. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology*. 1999; 199:53-6.
- Viglioglia, P, Rubin J. Rosácea. In: Viglioglia P, Rubin J. *Cosmiatria II*. Ed Panamericana 3ª edición, 1993. Buenos Aires. pp. 196-203.
- Willis CM, Shaw S, De Latherier O et al. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. 2001; 145(2):258-63.
- Wolf R, Wolf d, Tuzun B, Tuzun Y. Cosmetics and contact dermatitis. *Dermatologic Therapy*. 2001; 14:181-7.



Parte 7

Fatores Adjuvantes para o Sucesso dos Cosmecêuticos

69

Embalagens

Renato Wakimoto

- Introdução, 674
- Importância da embalagem, 674
- Embalagens no mundo dos cosmecêuticos, 676
- Uso “educado” das embalagens , 676
- Análise da reciclagem, 677
- Conclusão, 678
- Bibliografia, 678

► Introdução

As embalagens estão em nosso dia a dia desde que se descobriu a necessidade de transportar e proteger objetos, alimentos, dentre outros produtos. As primeiras desenvolvidas pelo homem eram feitas de materiais derivados de plantas e de animais, como couro e chifres. Tempos depois, a humanidade começou a produzir também embalagens a partir de cerâmica, vidro, papel e tecido etc. Atualmente, dispomos de materiais mais elaborados, como plásticos e metais, que nos possibilitam desenvolver embalagens mais sofisticadas, de acordo com cada produto.

No século 15, quando Johann Gutemberg desenvolveu a prensa, houve um grande impulso no mercado de impressão sobre papel. No decorrer do século passado, novas tecnologias foram empreendidas, e algumas datas marcaram essa evolução. Embora o plástico tenha sido desenvolvido no século 19, pelo processo de vulcanização inventado por Charles Goodyear, o primeiro polímero realmente sintético foi criado em 1909, por Leo Baekeland, quando ele concebeu a baquelite. Em 1930, foi criado um novo tipo, muito conhecido e difundido nos dias de hoje: o náilon. Um grande impulso nesta indústria aconteceu a partir da Segunda Guerra Mundial, quando foram desenvolvidos outros materiais plásticos, como o isopor, o poliestireno e o vinil.

Há alguns anos, as embalagens eram feitas apenas com o objetivo de proteger o produto até o consumidor final. Com o passar do tempo, com novos requerimentos legais e o aumento da concorrência, elas têm sido relevantes na disputa pelo mercado. Uma embalagem mal desenvolvida pode aumentar bastante os custos logísticos, de transformação e do produto final; e, conseqüentemente, impactar as vendas. Além disso, estudos indicam que a maioria dos consumidores decide o que comprar no ponto de venda, e as embalagens têm tido fundamentais nessa decisão. Quantas vezes deixamos de comprar algo porque a embalagem está danificada? Ela funciona como o cartão de visita do produto.

Atualmente, as embalagens têm sido pauta de muitos debates relacionados ao impacto socioambiental que elas causam. Não só pela quantidade de recursos naturais necessários para sua produção, mas pelas conseqüências advindas do descarte incorreto após utilização. Por isso, um novo mercado de embalagens vem se desenvolvendo, em busca do uso de materiais alternativos produzidos com recursos renováveis e/ou materiais com origem certificada. Neste sentido, alguns já foram banidos em algumas indústrias, como o PVC e o polilcarbonado (BPA).

Além disso, os reciclados têm sido cada vez mais difundidos e valorizados pelos consumidores. Com isso, muitas empresas vêm certificando sua cadeia de suprimentos de materiais reciclados, a fim de garantir a origem e a qualidade desses insumos, pois, em regiões como a América Latina e a Ásia, muitos dos reciclados provêm de aterros sanitários em que as condições socioambientais são extremamente críticas.

► Importância da embalagem

Como em qualquer outro processo de desenvolvimento dentro de uma companhia, o de uma embalagem requer preocupações que afetam diretamente a lucratividade da empresa.

As embalagens causam um impacto direto nos custos logístico e de transformação, podendo levar a custos desnecessários, o que reduz a rentabilidade do produto e da empresa. Desta maneira, além das funções básicas de uma embalagem, tais como comunicação, proteção contra avarias e entrega do produto ao consumidor, ela deve ser desenvolvida visando a minimizar custos logísticos.

■ Enfoques

Com base na sua finalidade e nas premissas de desenvolvimento, classificamos as embalagens em dois focos distintos: *marketing* e cadeia logística.

Ênfase em marketing

Uma embalagem com ênfase em *marketing* deve focar o cliente e o consumidor final. Ela tem bom apelo de mercado, boa visibilidade nas prateleiras dos varejistas, protege o produto e proporciona ao consumidor uma excelente experiência durante o uso. Além destas funções, a embalagem deve exercer outra função primordial nas prateleiras dos pontos de venda. Conforme já mencionado anteriormente, a maioria dos consumidores decide pelo produto no momento da compra. Uma pesquisa da AC Nielsen mostra que cerca de 80% dos produtos lançados no Brasil saem do mercado em até 2 anos e a embalagem é uma poderosa ferramenta que ajuda a conquistar a preferência do consumidor e garantir um lugar no mercado.

Assim, existem basicamente dois níveis de embalagens. A primeira denomina-se “primária”, ou seja, é aquela em contato direto com o produto (p. ex., os frascos de medicamentos). A outra denomina-se “secundária”, a que não está em contato direto com o produto, mas sim com a embalagem primária (p. ex., a “caixa” na qual o frasco do remédio é acondicionado).

Ênfase na cadeia de suprimentos

Geralmente, nos processos logísticos, utilizamos caixas de embarque, sacos, barris ou, mesmo, filmes plásticos para transportar produtos. Sua seleção e seu desenvolvimento são realizados conforme as características do produto a ser transportado, bem como com as especificidades de transporte (p. ex., peso, cubagem, fragilidade, refrigeração, umidade etc.).

Essas embalagens devem ser projetadas de maneira a otimizar a cubagem no sistema de transporte, sem causar avarias nos produtos e custos desnecessários. Esta decisão é bastante importante, uma vez que impacta diretamente o custo logístico e, em conseqüência, o custo do produto final.

■ Materiais

As embalagens das indústrias farmacêutica e cosmética sempre foram consideradas ótimas referências no mercado. As da farmacêutica, por requerer processos produtivos e de desenvolvimento extremamente rigorosos para atender a todas as exigências das agências reguladoras. As da segunda, por trabalhar com uma diversidade de materiais e mecanismos para conseguir se diferenciar dos concorrentes, buscando exclusividade junto aos consumidores.

O grande desafio no mercado de cosméticos é justamente integrar os aspectos dessas duas vertentes. Os materiais de embalagens mais utilizados nestes mercados são definidos a seguir.

Polipropileno

Polipropileno (PP), ou polipropeno, é um polímero (ou plástico) derivado do propeno (ou propileno) e reciclável. Ele pode ser identificado em materiais pelo símbolo triangular de reciclável, com um número “5” dentro e as letras “PP” embaixo. Sua fórmula molecular é $(C_3H_6)_x$. O polipropileno é um tipo de plástico que pode ser moldado usando apenas aquecimento, ou seja, é um termoplástico (Figura 69.1). Tem propriedades muito semelhantes às do polietileno (PE), mas com ponto de amolecimento mais elevado. As principais propriedades deste material são:

- Baixo custo
- Elevada resistência química e a solventes
- Fácil moldagem
- Fácil coloração
- Alta resistência à fratura por flexão
- Boa resistência ao impacto acima de 15°C
- Boa estabilidade térmica.

Polietileno

Quimicamente, o polietileno (ou polieteno) é o polímero mais simples e representado pela cadeia $(CH_2-CH_2)_n$. Devido à sua alta produção mundial, é também o mais barato, sendo um dos tipos de plástico mais comuns. Inerte quimicamente, é obtido pela polimerização do etileno de que deriva seu nome. Tal polímero pode ser produzido por diferentes reações de polimerização, como, p. ex., aniônica, radicais livres, coordenação de íons ou catiônica. Cada um destes mecanismos de reação produz um tipo diferente de polietileno (Figura 69.2). Recentemente, novas tecnologias de produção mais sustentáveis foram divulgadas, mostrando-se ser viável a produção do polietileno a partir do álcool produzido da cana-de-açúcar.



Figura 69.1 Grânulos de PP em pré-aquecimento.

Classificação e propriedades físicas

Em geral, a abreviatura do polietileno usada é PE. Os polietilenos podem ser classificados em:

- PEBD (em inglês conhecido como LDPE ou PE-LD): polietileno de baixa densidade
 - Atóxico
 - Flexível
 - Leve
 - Transparente
 - Inerte (ao conteúdo)
 - Impermeável
 - Pouca estabilidade dimensional, mas com processamento fácil
 - Baixo custo
- PEAD (em inglês conhecido como HDPE ou PE-HD): polietileno de alta densidade
 - Resistente a altas temperaturas
 - Alta resistência a tensão; compressão; tração
 - Baixa densidade em comparação com metais e outros materiais
 - Impermeável
 - Inerte (ao conteúdo): baixa reatividade
 - Atóxico
 - Pouca estabilidade dimensional.

Politereftalato de etileno

Politereftalato de etileno (PET), é um polímero termoplástico, desenvolvido por dois químicos britânicos, John Rex Whinfield e James Tennant Dickson, em 1941. Formado pela reação entre o ácido tereftálico e o etilenoglicol, o PET origina um polímero termoplástico – isto é, pode ser reprocessado diversas vezes pelo mesmo ou por outro processo de transformação. Quando aquecido a temperaturas adequadas, esse plástico amolece, funde e pode ser novamente moldado (Figura 69.3).

As garrafas produzidas com este polímero só começaram a ser fabricadas na década de 1970, após cuidadosa revisão dos aspectos de segurança e meio ambiente. No começo dos anos 1980, os EUA e o Canadá iniciaram a coleta dessas embalagens.



Figura 69.2 Polietileno e exemplo de frasco feito com esse material.



Figura 69.3 Grânulos de PET.

gens, reciclando-as para fazer enchimento de almofadas. Com a melhoria da qualidade do PET reciclado, surgiram aplicações importantes, como tecidos, lâminas e garrafas para produtos não alimentícios. Mais tarde, na década de 1990, o governo americano autorizou o uso desses materiais reciclados em embalagens de alimentos.

Papel

O papel é um afeltrado de fibras unidas tanto fisicamente (por estarem entrelaçadas como malha) quanto quimicamente, por ligações de hidrogênio. Já o papelão é um tipo mais grosso e resistente de papel, geralmente utilizado na fabricação de caixas, podendo ser liso ou corrugado. É produzido a partir de papéis compostos das fibras da celulose virgens ou reciclados. O tipo mais comum de papelão é o ondulado, composto de três camadas. Tomando como exemplo uma caixa de papelão, teremos a camada mais externa, que tem função de proteção e revestimento. A camada intermediária, também conhecida como “enchimento”, é a mais volumosa, em geral composta por um papel grosso disposto de forma ondulada. Enfim, temos a camada mais interna, com função de revestimento da mesma maneira que a primeira camada, porém sendo de um material menos grosseiro.

► Embalagens no mundo dos cosmecêuticos

■ Redução de uso de conservantes

A escolha do conservante é um fator decisivo para garantir a preservação da formulação dentro da vida útil de um produto cosmético. Por se tratar de um ingrediente inerte, porém fundamental para a formulação, o conservante ideal é aquele que, em baixa dosagem, apresenta um amplo e efetivo espectro de atuação frente a diferentes microrganismos, como as bactérias gram-positivas, gram-negativas, as leveduras e os fungos.

A compatibilidade físico-química do conservante com a formulação é um fator acompanhado de perto pelos formuladores de cosméticos. Assim, torna-se importante utilizar um conservante que seja facilmente incorporado em sistemas aquosos, compatível com surfactantes, que seja estável em largas faixas de pH e que não interfira em aspectos de cor e odor.

Aspectos ambientais e de desenvolvimento sustentável devem, hoje em dia, estar associados na escolha de um conservante, optando-se por aqueles que sejam ambientalmente aceitáveis, biodegradáveis e com baixa toxicidade nas concentrações recomendadas. Por isso, fica evidente que a escolha do conservante é um processo-chave para o sucesso do aspecto preservação, porém não suficiente. Não se pode esquecer que boas práticas de fabricação são essenciais para que não haja contaminação microbiológica durante o processamento do produto.

Alguns conservantes e antioxidantes empregados em cosmética são responsáveis por muitas reações alérgicas. É lamentável, mas os conservantes que impedem o crescimento bacteriano também são muito prejudiciais à pele. Por essa razão, novas tecnologias para embalagens vêm sendo elaboradas para que haja formulações com menos conservantes.

■ Artífícios para evitar o contato do produto com o ar atmosférico

A partir dessa demanda, há embalagens que minimizam o contato do produto com o ar e a possibilidade de contaminação do produto durante o uso.

► **Sistema airless.** A embalagem a vácuo garante padrões excepcionais de conservação, pois mantém o produto sem contato com o oxigênio, responsável pela oxidação dos lipídios e necessário para o crescimento microbiano.

► **Monodose.** A utilização de embalagens monodoses ajuda a prevenir a contaminação do produto durante o uso pelo consumidor. Após cada aplicação, o consumidor descarta a embalagem utilizada, ajudando na redução de conservantes na formulação do produto.

► **Evitar a contaminação durante o uso.** Um dos grandes desafios das empresas é comunicar o modo correto de usar o produto. Não apenas para garantir melhor resultado, mas para evitar eventual contaminação do produto. Por este motivo, vários produtos cosméticos (cêuticos) são munidos de pequenos acessórios ou dispositivos para facilitar a utilização e evitar a contaminação durante o uso.

► Uso “educado” das embalagens

Empresas com forte engajamento socioambiental utilizam suas embalagens como canal de comunicação com o consumidor, objetivando disseminar algum modo de aprendizagem, por meio de selos, tabelas ou simples frases impressas nos produtos. Educar consumidores passou a ser considerado estratégia para facilitar o entendimento das vantagens e inovações que as empresas estão entregando com seus produtos. No mercado de cosmecêuticos, no qual as inovações são uma constante, o processo educativo é muito importante na conscientização do consumidor final.

► Análise da reciclagem

A reciclagem de embalagens é uma preocupação crescente no mundo. Isso leva a políticas estruturadas em cada país, aumentando a demanda de cada região por esses projetos (Tabela 69.1).

■ Vidro

Quarenta e sete por cento das embalagens de vidro são recicladas no Brasil, totalizando 470 mil t/ano. Desse montante, 40% são oriundos da indústria de envase, 40% do mercado difuso, 10% do “canal frio” (bares, restaurantes etc.) e 10% do refugo da indústria. Na Alemanha, o índice de reciclagem é de cerca de 87%, correspondendo a 2,6 milhões de toneladas; na Suíça, 95%; e a média de reciclagem na Europa é de 62%.

Em 2003, 45% do vidro que circula no mercado brasileiro foram reciclados, somando mais de 580 mil toneladas. Este índice praticamente dobrou em uma década, visto que, em 1993, o índice de reciclagem era de 25% do total produzido deste material. Em 2007, 47% do total de vidro que circula no mercado nacional foram reciclados, enquanto os EUA reciclam 40%.

Com 1 kg de vidro se faz outro 1 kg de vidro, com perda zero e sem poluição para o meio ambiente. Além da vantagem do reaproveitamento de 100%, a reciclagem permite poupar matérias-primas naturais, como areia, barrilha, calcário etc. Esse material reciclado pode ser aplicado em segmentos como pavimentação de estradas, fibra de vidro, bijuterias e muitos outros.

► **Limitações.** A reciclagem desse material não é maior devido ao seu peso, o que encarece o custo do transporte da sucata. Além disso, o material não pode estar misturado com pedaços de cristais, espelhos, lâmpadas ou até mesmo vidro

plano usado para automóveis, pois a química do material é diferente, o que impede a reciclagem.

■ Papelão

De todo o papel que circulou no país em 2008, 43,7% retornou à produção. Houve, ainda, uma grande quantidade de aparas de papel utilizada na fabricação de telhas, por exemplo, e cujo volume não foi computado nas estatísticas. Se do total de papel que circulou no país retirarmos os que não são passíveis de reciclagem, temos uma taxa de recuperação de 50,8%.

As caixas feitas em papel ondulado são facilmente recicláveis, consumidas principalmente pelas indústrias de embalagens, responsáveis pela utilização de 64,5% das aparas recicladas no Brasil. Em 2008, 79,6% do volume total de papel ondulado utilizado no Brasil foi reciclado. No mercado americano, as caixas onduladas têm 21% de sua composição provenientes de papel reciclado.

► **Limitações.** A contaminação com cera, óleo, plástico e outros materiais prejudica a reciclagem destes. Porém, como as caixas de papelão ondulado não cabem em cestas de lixo, são coletadas separadamente, diminuindo o risco de contaminação do material.

■ Alumínio

Em 2008, o Brasil reciclou cerca de 91,5% da produção nacional de latas. O material é recolhido e armazenado por uma rede de, aproximadamente, 130 mil sucateiros, responsáveis por 50% do suprimento de sucata de alumínio à indústria. Outra parte é recolhida por supermercados, escolas, empresas e entidades filantrópicas. O mercado brasileiro de latas de alumínio, entre 2000 e 2007, teve um crescimento significativo, devido ao aumento da participação de condomínios e clubes nos programas de coleta seletiva. Os números brasileiros superam países industrializados, como Japão e EUA. Em 2008, os EUA recuperaram apenas 54,2% de suas latinhas. O alumínio é reciclável sem perder suas características, por isso latas e outros tipos de sucata (perfis, painéis, peças fundidas etc.) podem ser reutilizados como outros produtos semimanufaturados de alumínio, com as características técnicas necessárias para atender às diversas aplicações.

► **Limitações.** A contaminação com matéria orgânica, a mistura com outros materiais, a areia ou até mesmo o excesso de umidade interferem na reciclagem do alumínio, dificultando sua recuperação para usos mais nobres.

■ Plásticos

Dos plásticos rígidos e filme, 21,24% foram reciclados, em média, no Brasil em 2008, o que equivale a cerca de 556 mil toneladas por ano. Não há dados específicos para o filme plástico. A taxa de reciclagem de plástico na Europa é de 18,3%, sendo que, em alguns países, a prática é imposta e regulada por legislações complexas e custosas para a população local, diferentemente do Brasil, onde a reciclagem acontece de maneira espontânea. É possível economizar até 50% de energia com plástico reciclado.

► **Limitações.** A contaminação do material com matéria orgânica, areia ou óleo e a mistura de polímeros que não são quimicamente compatíveis prejudicam o processo de reciclagem. Sendo assim, os vários tipos de polímeros precisam ser

Tabela 69.1 Reciclagem de embalagens no mundo (dados de 2008).	
Vidro	
Brasil	47%
Papel	
Brasil	79,6% - Papelão ondulado
Brasil	43,7% - Papel de escritório
Alumínio	
Brasil	92%
Japão	91%
Argentina	87%
Estados Unidos	54%
Plástico	
Brasil	21%
PET	
Japão	69%
Brasil	55%
Europa	46%
Argentina	34%
Estados Unidos	27%
México	13%

Fonte: www.cempre.org.br.

identificados e separados, por meio dos símbolos padronizados que identificam cada material.

■ PET

O índice de reciclagem brasileiro do PET é de 54,8%, o maior do mundo entre os países onde não há coleta seletiva. Em 2008, o volume reciclado foi de 253 mil toneladas de embalagens de PET. A capacidade instalada é de 462 mil toneladas. Entre os estados brasileiros, São Paulo detém a maior participação na reciclagem, seguido de Santa Catarina e Rio Grande do Sul. O PET reciclado é utilizado, principalmente, para a produção de fibras de poliéster (40%), extrusão de chapas (16%) e filmes para termoformagem (15%). Vários outros setores, entretanto, utilizam as embalagens de PET recicladas como matéria-prima, em resinas para tintas, vernizes, adesivos e resina poliéster, tubos e vários outros.

No Brasil, 54,3% das embalagens pós-consumo foram efetivamente recicladas em 2008, totalizando 253 mil toneladas, em um crescimento de 8,7% sobre o ano anterior. As garrafas são recuperadas, principalmente, por meio de catadores, além de fábricas e da coleta seletiva operada por municípios. Os programas oficiais de coleta seletiva, que existem em mais de 200 cidades do país, recuperam por volta de 1.000 toneladas por ano. Além de garrafas descartáveis, existem no mercado nacional 70 milhões de garrafas de refrigerantes retornáveis, produzidas com este material. No Brasil, a taxa de reciclagem de resinas de PET apresenta crescimento anual acima de 20% desde 1997, com picos de 35% (entre 2002/2003).

Em 2008, o Japão reciclou 69,2%, Europa 46%, Argentina 34%, EUA 27% e México 12,6%. Cinquenta e oito indústrias processam o PET pós-consumo, fabricando bens como embalagens para não alimentícios, fibra de poliéster para indústria têxtil, mantas para obras de geotecnia, vassouras e escovas, cordas, produtos de uso doméstico, tubos para esgoto predial, telhas, filmes, chapas etc.

► **Limitações.** O consumidor ainda não está totalmente informado sobre a possibilidade de reciclagem e o consequente valor econômico da garrafa PET pós-consumo. Com isso, as embalagens acabam descartadas no lixo comum.

Assim, a falta de sistemas eficientes de coleta seletiva impede a recuperação das garrafas, que acabam perdidas em aterros sanitários e lixões.

É importante frisar que o uso de materiais reciclados na confecção de embalagens para produtos cosméticos, medicamentos e cosmecêuticos deve ser cercado de cuidados. O conhecimento da origem deste material é fundamental para que se evite problemas de segurança do produto. Infelizmente, no Brasil, são poucos os fornecedores de material reciclado que rastreiam sua cadeia de suprimentos, o que torna ainda mais difícil a utilização de materiais reciclados no mercado.

► Conclusão

Conforme se observou neste capítulo, o desenvolvimento de uma embalagem exige uma série de cuidados legais e mercadológicos. Seu correto processamento é essencial para o sucesso do produto, por meio de maior eficiência logística e na conquista do consumidor no momento da compra. Desse modo, deve-se seguir as exigências legais do país, caso contrário a empresa pode sofrer processos e ter que recolher seus produtos do mercado (*recall*).

Ainda existem muitas possibilidades para uma embalagem alavancar a venda do produto. Seja pelas novas tecnologias, seja por meio de novos conceitos, como certificação de origem do material empregado na produção da embalagem e utilização desta como canal de comunicação com o consumidor.

► Bibliografia

Cavalcanti P, Chagas C. *História da embalagem no Brasil*. Grifo Projetos Históricos e Editoriais, 2006.

CEMPRE – Compromisso Empresarial com a Reciclagem. [www.cempre.org.br].

http://www.freedom.inf.br/artigos_tecnicos/25072006-2/industria_cosmetica.asp [acessado em maio de 2011]

PKG Group [www.pkgroup.com].

Futuro dos Cosmecêuticos

Keith Ertel

Russell Wyborski

Qian Zheng

- Introdução, 680
- Novos ingredientes cosmecêuticos, 681
- Imuno-histoquímica como instrumento para identificar ingredientes cosmecêuticos, 682
- Técnicas de expressão genética para identificar novos cosmecêuticos, 685
- Tendência futura | Assumir uma visão mais holística do processo de envelhecimento para identificar cosmecêuticos, 687
- Conclusão, 688
- Bibliografia, 689

► Introdução

Em razão da tendência global de aumento da expectativa de vida, a população mundial de idosos está aumentando de modo alarmante. Um relatório de 2002, preparado pelo Department of Economic and Social Affairs Population Division das Nações Unidas, denomina a tendência do envelhecimento global de “sem precedentes”, “geral” e “crescente”. Em grande parte, este relatório diz respeito ao segmento da população com 60 anos de idade ou mais, embora faixas etárias mais jovens também mostrem alterações demográficas (Figura 70.1).

Nos países ocidentais, a alteração demográfica está direcionada em grande parte pelo envelhecimento da geração *baby boomer*, geralmente definida como os indivíduos nascidos entre 1946 e 1964. Os *boomers* caracteristicamente têm dificuldade de ver a si próprios como pessoas que envelhecem e relatam se sentir em média 13 anos mais jovens do que são realmente. Mais que as gerações anteriores, os *boomers* estão buscando diversos meios de ajudá-los a fazer com que o aspecto físico corresponda mais à idade que eles consideram ter. Suas ações estão *mudando* percepções e irão estabelecer expectativas para o modo como as gerações futuras visualizarão e abordarão o envelhecimento e seu tratamento.

Diversas estratégias são utilizadas para amenizar os sinais visíveis do envelhecimento. Intervenções cosméticas profissionais, que incluem procedimentos invasivos (p. ex., *facelift* e blefaroplastia) e minimamente invasivos (p. ex., injeções de toxina botulínica, microdermoabrasão e *peelings* químicos) ainda são opções conhecidas para se alcançar o rejuvenescimento, mas o padrão de demanda para essas intervenções está mudando. Enquanto o número total de procedimentos cosméticos profissionais realizados nos EUA aumentou em 69% de 2000 a 2009, o número de procedimentos invasivos diminuiu em 20%; por outro lado, o número de procedimentos minimamente invasivos cresceu em 99% durante o mesmo período. Essa tendência provavelmente reflete a

ampla gama de opções profissionais eficazes e minimamente invasivas, disponíveis a consumidores e pacientes; para este cenário, são considerados fortes fatores contributivos: o desejo de menor custo, maior conveniência e redução do tempo pós-procedimento.

O ácido *all trans*-retinoico (ATRA, tretinoína) tópico é uma opção popular minimamente invasiva, frequentemente descrita por seus benefícios antienvhecimento. Quando aplicado topicamente, o ATRA atravessa rapidamente a pele e as membranas celulares, ligando-se a receptores nucleares intracelulares, influenciando, desse modo, diversos processos biológicos. As alterações histológicas associadas à aplicação tópica de ATRA incluem: hiperplasia epidérmica, compactação de estrato córneo, espessamento da camada granular, dispersão de grânulos de melanina, angiogênese, aumento da síntese de colágeno e normalização do aspecto do tecido elástico. Com o tempo, podem surgir alterações clínicas em determinados sinais de envelhecimento, com melhoras nas rugas finas, na rugosidade tátil e na hiperpigmentação citrino-acastanhada. Entretanto, o ATRA tópico frequentemente provoca irritação subjetiva (ardência, fisgada, prurido), eritema e descamação/ressecamento, particularmente ao longo das primeiras 4 a 6 semanas de uso. Esses efeitos indesejáveis podem diminuir a aderência ou desencorajar o uso.

Há muitos empecilhos para o uso do ATRA; por exemplo, é contraindicado para mulheres grávidas ou lactantes e aumenta a fotossensibilidade cutânea. Além disso, a segurança e a eficácia a longo prazo da aplicação tópica diária não estão estabelecidas além de 48 semanas, embora alguns estudos clínicos sugiram que resultados ideais sejam obtidos somente após, no mínimo, 10 meses.

A indústria de cosméticos também reconhece as alterações demográficas e tem respondido por meio da introdução de produtos que contêm ingredientes cosmecêuticos que supostamente mitigam vários sinais do envelhecimento cutâneo quando aplicados topicamente. Os cosmecêuticos são uma categoria importante de produtos, e esta indústria continua a

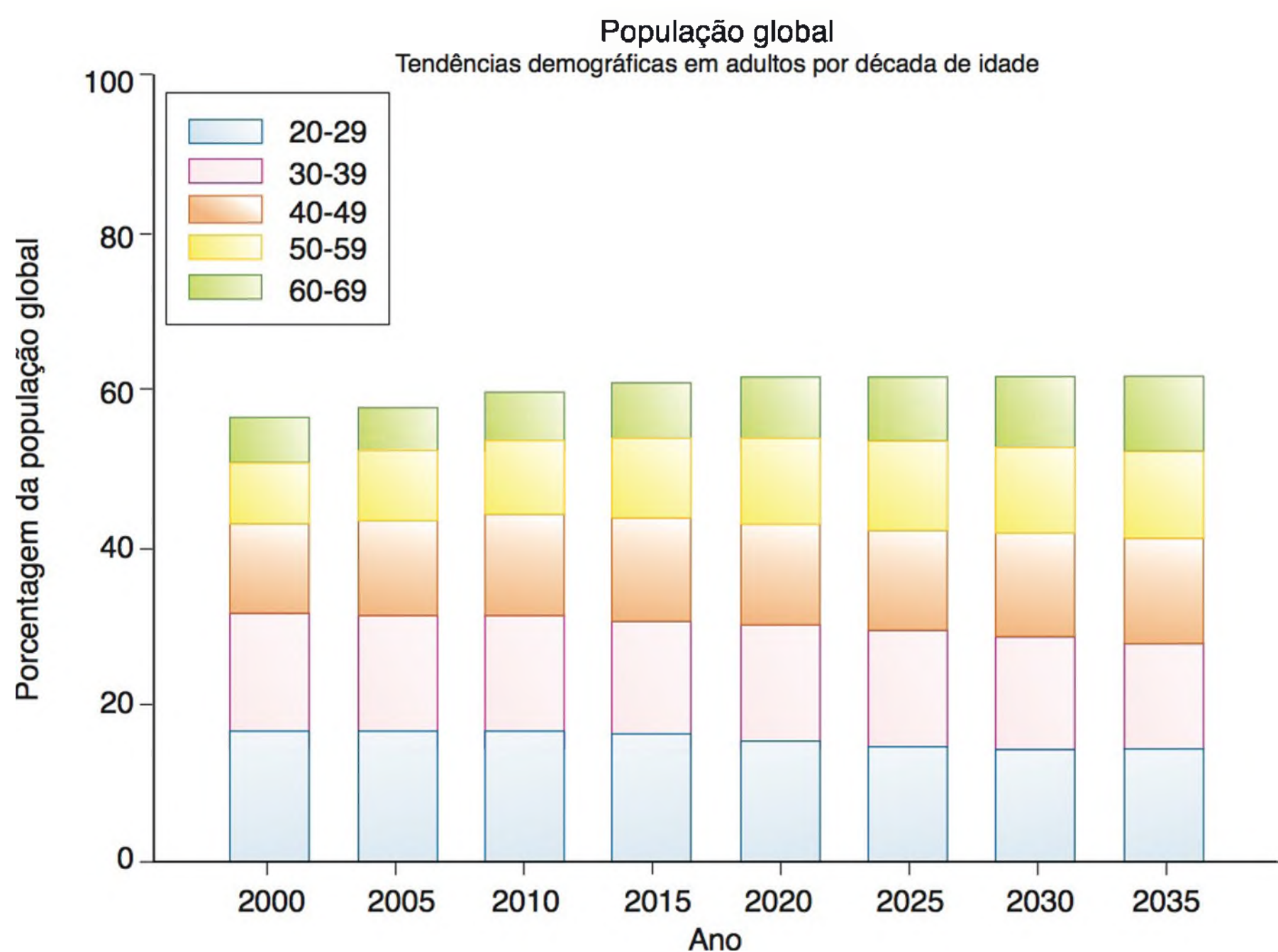


Figura 70.1 Tendências demográficas globais de adultos durante o período de 2000 a 2035, mostrando tendência da população em processo de envelhecimento. Adultos maiores de 20 anos de idade representarão um percentual crescente da população global durante este período. Contudo, o percentual de adultos em coortes com idade ≥ 40 anos aumentará, o percentual de adultos em coortes com idade < 40 anos diminuirá. (Fonte: <http://www.census.gov/ipc/www/idb/>.)

crescer, mesmo sem regulamentação internacional, de maneira sem precedentes, movida pela demanda crescente dos consumidores na busca por soluções para o antienvhecimento convenientes, custo-efetivas e de venda livre.

A gama dos ingredientes cosmecêuticos empregados em produtos de venda livre é ampla, e uma revisão abrangente desses materiais e seus supostos efeitos sobre a pele está além do escopo deste capítulo. Este apresenta um panorama de diversos ingredientes cosmecêuticos historicamente reconhecidos e considera alguns novos cosmecêuticos que podem funcionar como a base da nova geração de produtos antienvelhecimento.

► Novos ingredientes cosmecêuticos

Ingredientes cosmecêuticos clássicos, como retinol, alfa-hidroxiácidos e vitamina C, exibem eficácia clínica e são bastante utilizados em cosméticos e mesmo em algumas práticas de dermatologia. Em contrapartida, conforme mencionado anteriormente, questões relacionadas com a estabilidade do produto e com irritação cutânea em razão desses ingredientes ainda são preocupações importantes, tanto do ponto de vista do fabricante quanto do ponto de vista do consumidor. Uma maneira de resolver essas questões é modificar as formulações a fim de aumentar a vida útil e reduzir a irritação; outra abordagem envolve identificar novos ingredientes cosmecêuticos que proporcionem benefícios cutâneos semelhantes.

A natureza é uma excelente fonte de novos ingredientes cosmeceúticos. Extratos de folhas, caules, talos e raízes de vegetais têm sido utilizados desde os primórdios a fim de tratar doenças físicas humanas. Com frequência, esse conhecimento se transformou em parte do folclore local em diversas regiões do mundo. Esses extratos vegetais também funcionam como matéria-prima interessante para cosmeceúticos.

Em geral, os pesquisadores começam com uma coleção de extratos vegetais coletados por uma ou mais pessoas com conhecimento da flora local e de sua atividade. Os extratos podem ser preparados utilizando-se solventes orgânicos ou aquosos, embora recentemente os solventes orgânicos tenham se tornado menos populares em função do impacto potencial sobre o meio ambiente. Após a identificação da atividade biológica de um extrato, o material pode ser produzido em maior escala por uma empresa especializada nesse procedimento. Deve-se ter cuidado para assegurar que haja biomaterial suficiente para ser cultivado e que o processo de extração em larga escala proporcione material comparável ao original, cumprindo quaisquer leis relacionadas com a proteção da origem do vegetal.

Também há interesse crescente em usar materiais sintéticos ou peptídios como ingredientes cosmecêuticos. Os ingredientes cosmecêuticos sintéticos derivam quase da mesma maneira que na área farmacêutica: com base no conhecimento do receptor-alvo, sua estrutura e a estrutura das moléculas ativadoras. Os sintéticos podem ser semelhantes a ingredientes naturais com atividade conhecida. Peptídios também podem ser utilizados; estes são fragmentos menores de proteínas com determinada atividade conhecida. O tamanho é um fator-chave, determinando não apenas a atividade do peptídio, mas também sua capacidade de penetrar a pele.

A seguir, serão discutidos ingredientes cosmeceúticos recentes que mostram benefícios distintos de antienvhecimento e clareamento da pele – fitol, ácido tiodipropiônico (TDPA) e éster de TDPA. Essas moléculas foram identificadas e selecionadas com base nos seus mecanismos de ação nos níveis molecular e celular.

- **Fitol**

O fitol é um álcool diterpeno acíclico de ocorrência natural. Ele funciona como precursor na síntese das vitaminas E e K, induz e promove a biossíntese e a bioatividade de substâncias químicas endógenas quando aplicado topicamente. Sua estrutura é mostrada na Figura 70.2.

O fitol é metabolizado *in vivo* até tornar-se ácido fitânico, um composto que atua como agonista para receptor retinoide-X (RXR), competindo com retinoides clássicos, como o retinol, no sítio do receptor. No nível celular, o ácido fitânico se unirá e ativará sítios de RXR disponíveis, deixando apenas sítios de receptor de ácido retinoico (RAR) disponíveis para ligação e ativação. Por conseguinte, quando aplicado associado ao retinol, o fitol pode reduzir a dose de retinol tópico necessária para induzir um efeito de ativação de receptor global, alcançando sua eficácia cutânea e minimizando efeitos colaterais indesejáveis.

O ácido fitânico também pode ativar ou estimular genes responsivos a receptor ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR). A suprarregulação desses genes realça a função de barreira da pele e pode melhorar a hidratação cutânea, bem como a textura e o tônus. A função de barreira estimulada e a maior hidratação cutânea decorrente da suprarregulação de receptor de PPAR proporcionam um meio adicional pelo qual o fitol pode ajudar a amenizar a irritação objetiva e subjetiva decorrente de retinol tópico. O fitol também estimula marcadores de proliferação celular e produção de colágeno (Figura 70.3), apoiando adicionalmente seu uso como um ingrediente cosmecêutico que alivia os sinais do envelhecimento.

- **Ácido tiodipropiônico (TDPA) e éster de TDPA**

Pigmentação citrino-acastanhada e manchas senis decorrentes de envelhecimento intrínseco e fotoenvelhecimento estão entre os principais problemas cutâneos para consumidores em muitas regiões, particularmente em países do leste asiático. Agentes de clareamento são usados com frequência nos produtos para cuidados cutâneos a fim de reduzir o aspecto de manchas senis e proporcionar pele mais brilhante e radiante.

A hidroquinona, o agente clareador tradicionalmente usado para reduzir pigmentação cutânea, está relacionada com muitos efeitos colaterais e, conseqüentemente, teve seu uso proibido para formulações de venda livre em muitos países. Por conseguinte, identificar novos ingredientes cosmecêuticos eficazes e seguros para o clareamento da pele ainda é um grande desafio para a indústria.



Figura 70.2 Estrutura do fitol, um álcool diterpênico acíclico natural. O fitol realça o efeito do retinol aplicado topicamente e também estimula a proliferação celular e a produção de colágeno.

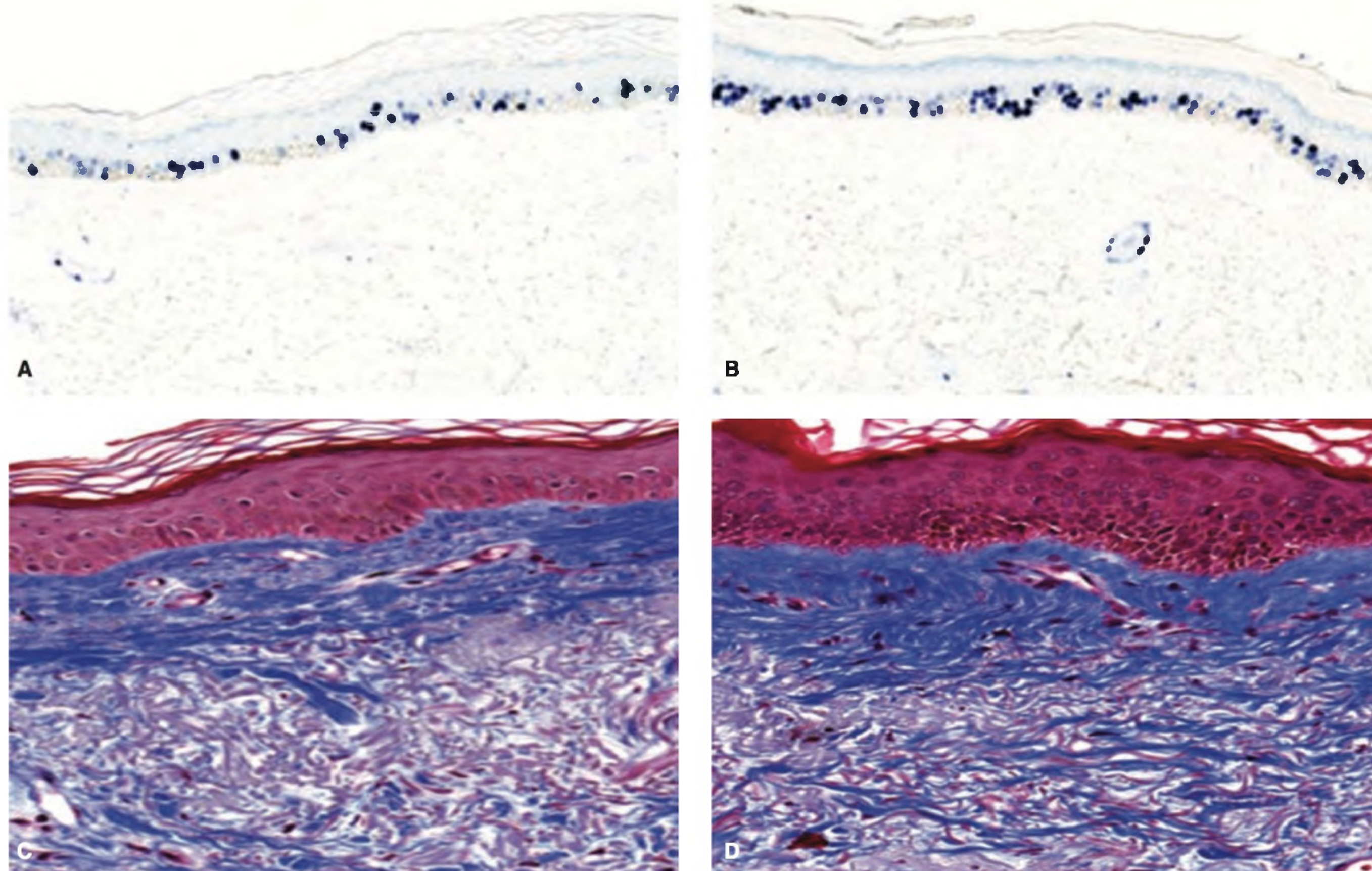


Figura 70.3 Efeito do fitol sobre marcadores de proliferação celular (Ki-67 – A e B) e colágeno dérmico (C e D) mostrado por coloração imuno-histoquímica de amostras de biopsia de pele coletadas após 3 semanas de aplicação ocluída de preparado de fitol a 1%. O fitol aumenta os dois marcadores em comparação ao controle.

O TDPA e seu éster derivado são ingredientes antioxidantes sintéticos; a estrutura deste ácido é mostrada na Figura 70.4. A capacidade desses compostos de também atuarem como inibidores potentes de tirosinase, a enzima fundamental responsável pela produção de melanina, foi descoberta apenas recentemente. Exames *in vitro* usando a enzima tirosinase purificada e empregando um modelo de pele reconstruído mostram que o TDPA e seu éster reduzem a atividade da tirosina e a produção de melanina, respectivamente, em comparação ao controle (Figura 70.5). Os resultados mostrados *in vitro* para esses compostos traduzem os benefícios *in vivo*.

Em um experimento clínico de 12 semanas envolvendo a aplicação tópica 2 vezes/dia de formulações cosméticas contendo hidroquinona a 2% ou TDPA a 1% revelou melhoras semelhantes no tônus cutâneo e pigmentação citrino-acastanhada. Do mesmo modo, um estudo clínico de 8 semanas que envolveu a aplicação 2 vezes/dia de uma formulação cosmética contendo éster de TDPA a 2% mostrou eficácia comparável à da hidroquinona a 2%.

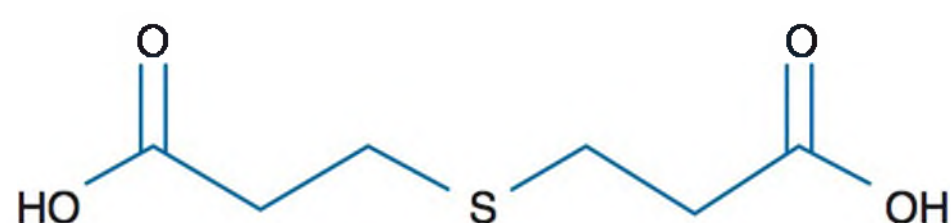


Figura 70.4 Estrutura do ácido tiodipropiônico (TDPA). Este composto e seu éster derivado são inibidores da tirosinase e, desse modo, podem conferir benefícios para a pigmentação cutânea.

► Imuno-histoquímica como instrumento para identificar ingredientes cosmecêuticos

Os primeiros ingredientes cosmecêuticos frequentemente eram identificados com base em evidências empíricas, e não por estudos sistemáticos. Uma das principais tendências no campo da cosmecêutica é a aplicação de técnicas imuno-histoquímicas para mais bem compreender as alterações cutâneas relacionadas com a idade e a avaliação do potencial de novos ingredientes de proporcionar benefícios antienvhecimento.

Métodos histológicos e imunoquímicos têm um longo histórico de uso nas áreas acadêmica e farmacêutica para investigar os mecanismos de distúrbios mórbidos e ações de medicamentos *in vivo*. Essas técnicas foram aplicadas ao estudo dermatológico do antienvhecimento com início na investigação extensa de retinoides. Sua eficiência e habilidade de proporcionar rapidamente informações consistentes sobre os efeitos de tratamentos tópicos levaram à sua rápida adoção pelas empresas de cosméticos de ponta.

Numerosas alterações histológicas durante o envelhecimento e o fotoenvelhecimento da pele e seus apêndices estão sob os sinais clinicamente observáveis do processo. Alguns exemplos incluem (mas não estão limitados a): perda de colágeno e sua rede elástica (Figuras 70.6 e 70.7), levando à formação de linhas finas e rugas, pouca elasticidade e pele atrofica;

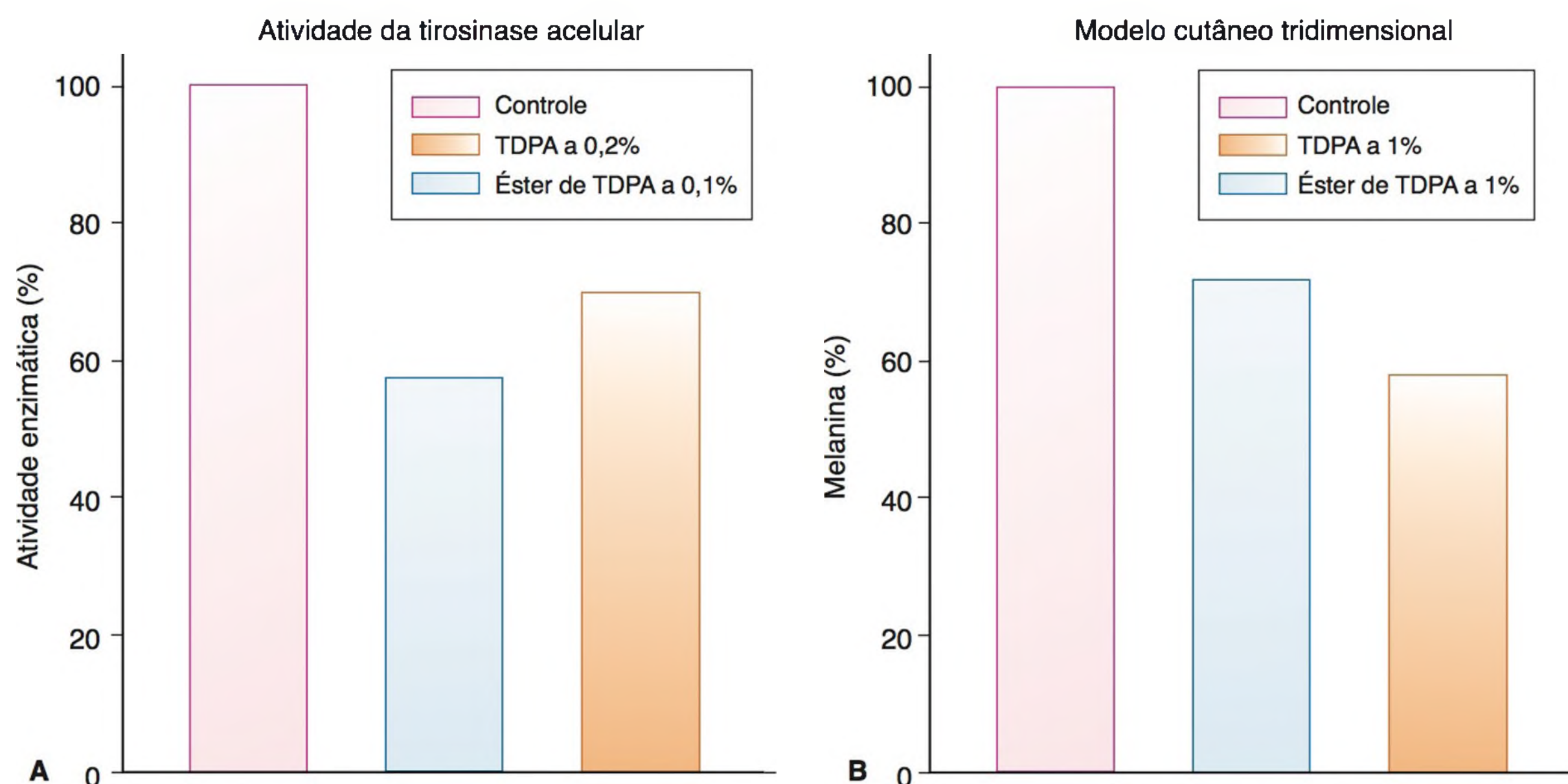


Figura 70.5 Efeito de TDPA e seu éster sobre a atividade da enzima tirosinase (A) ou sobre a síntese de melanina em um modelo cutâneo tridimensional (B). Os dois ensaios mostram um efeito significativo ($p \leq 0,05$) do TDPA e seu éster em comparação a controle. (A) Concentrações apropriadas dos compostos do teste foram incubadas em uma mistura contendo 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tirosina, 0,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tirosinase de cogumelo (EC 1.14.18.1) a 37°C durante 1 h. Foi empregada absorvância de 1.475 nm para determinar a conversão a DOPAcrômio. A absorvância na presença do composto-teste é comparada àquela em sua ausência a fim de determinar o percentual de inibição da atividade da tirosinase. (B) O modelo cutâneo tridimensional é um equivalente a tecido construído *in vitro* utilizando-se queratinócitos cutâneos e fibroblastos humanos embebidos em uma armação de matriz. Os queratinócitos são cultivados e diferenciados em epiderme multicamadas, com estrato córneo análogo ao da pele humana. O modelo cutâneo em 3D foi adotado com êxito em áreas de estudo *in vitro* como toxicologia, irritação, cicatrização de ferida e eficácia do produto.

redução da proliferação celular e cristas epidérmicas, provocando adelgaçamento e enfraquecimento da pele; redução da taxa de renovação celular; comprometimento da função de barreira; perda de vasculatura; e aumento da pigmentação. O resultado é pele envelhecida com aspecto citrino-acastanhado, sem brilho e irregular, e com menor capacidade de manutenção e reparação.

Exames histológicos proporcionam um meio para estudar os processos envolvidos no envelhecimento e tam-

bém são um instrumento valioso para estudar a eficácia de tratamentos tópicos *in vivo*. Por exemplo, a histologia demonstra o efeito do retinol tópico sobre a neocolagênese (Figura 70.8), que pode, em parte, contribuir para a capacidade do retinol em efetuar melhora clínica nos sinais do envelhecimento. A habilidade de gerar este tipo de informação sobre efeitos de ingredientes, além das vantagens observadas anteriormente, fazem dos exames histológicos uma parte importante do armamento moderno de técnicas *in*

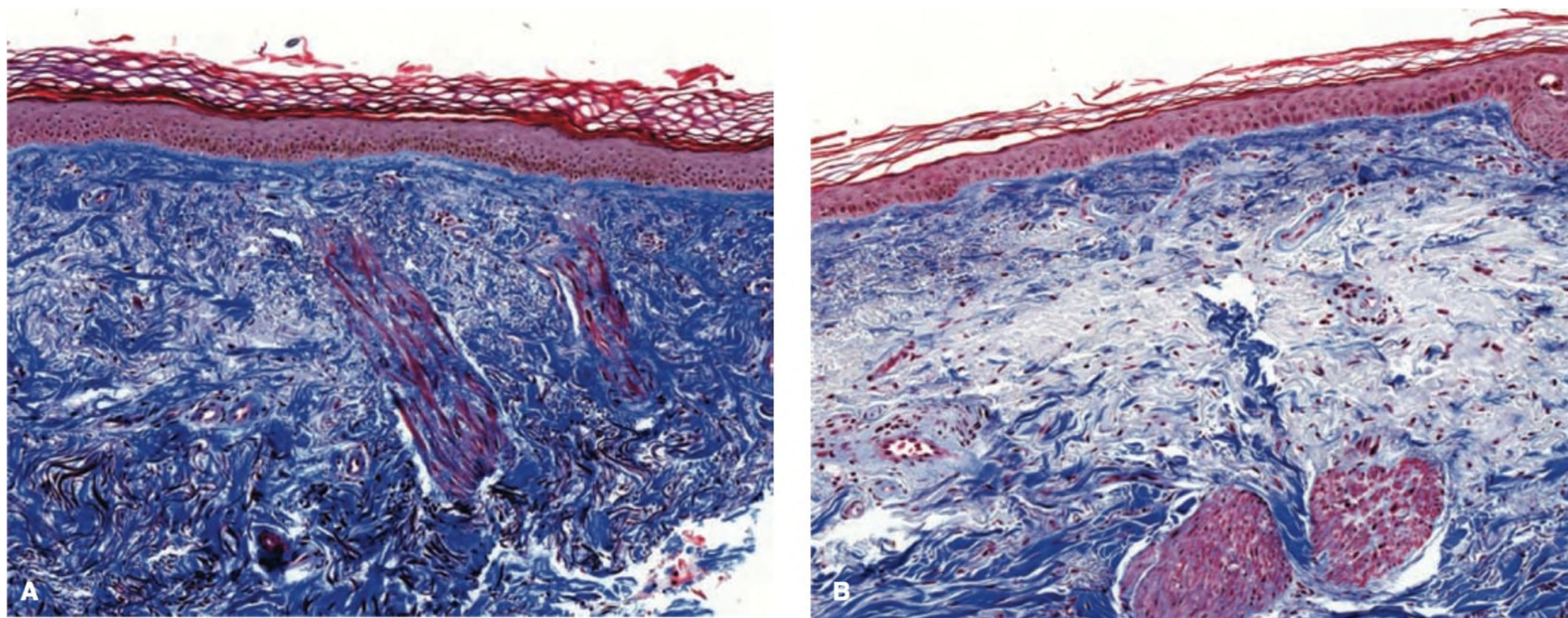


Figura 70.6 Alterações histológicas em pele envelhecida/fotoenvelhecida – perda de colágeno dérmico com envelhecimento intrínseco e fotoenvelhecimento associados. Os colágenos formadores de fibras dérmicas foram visualizados pela coloração tricromo de Masson. (A) Biópsia cutânea da parte distal do antebraço de paciente de 35 anos. São observados feixes de colágeno abundantes com alta densidade na derme, formando uma intensa rede de suporte de estrutura dérmica (azul). Fibras de colágeno com alta densidade são observadas na derme papilar. Camadas de queratinócitos epidérmicos viáveis estão bem mantidas. (B) Biópsia cutânea da parte dorsal do antebraço de paciente de 61 anos. Observa-se perda significativa de colágeno e da densidade das fibras tanto na derme papilar quanto na reticular; a derme está preenchida com materiais elásticos semelhantes aos do tecido cicatricial, que não se coram. A epiderme viável também se mostra mais delgada que no paciente mais jovem.

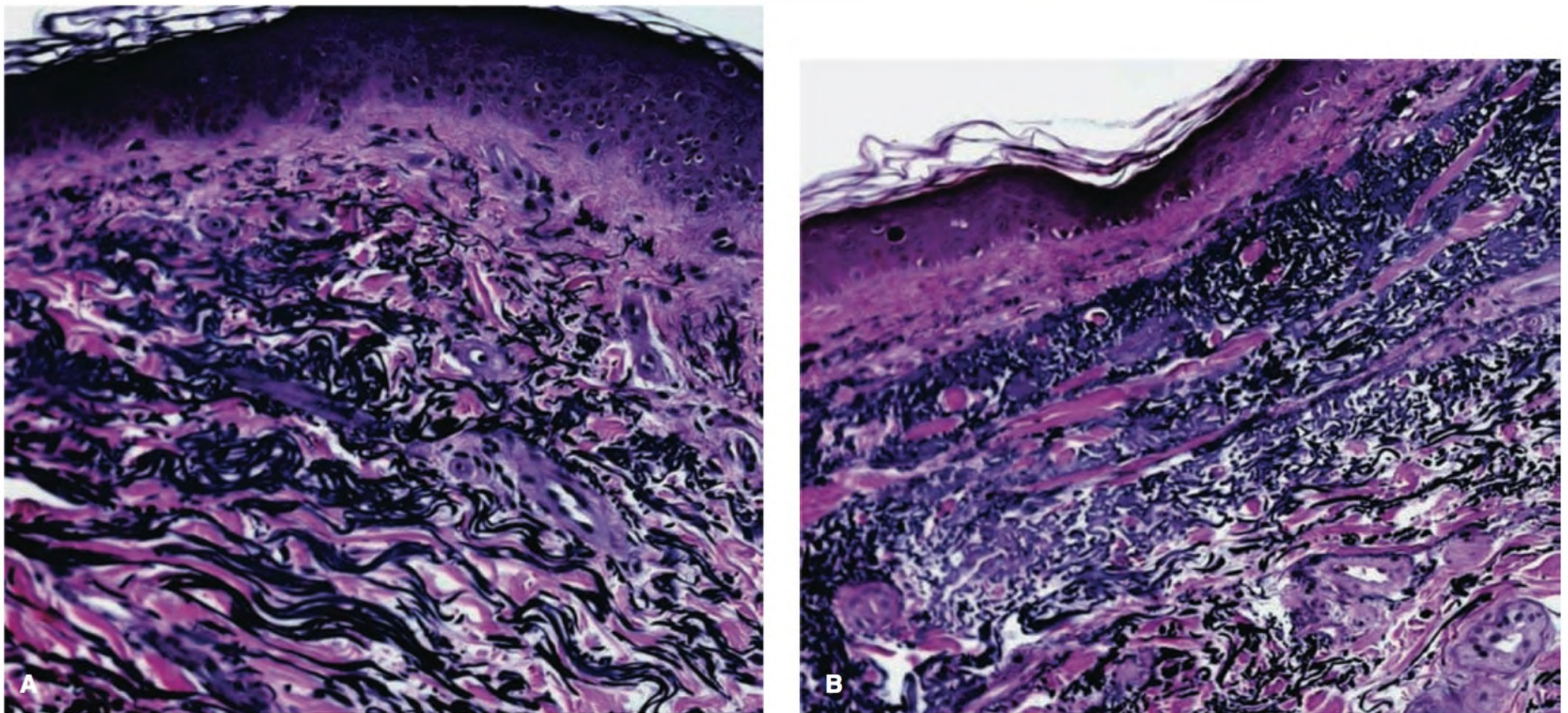


Figura 70.7 Alterações histológicas na pele envelhecida/fotoenvelhecida. Perda de fibras elásticas além de envelhecimento intrínseco e fotoenvelhecimento. As fibras elásticas foram visualizadas pela coloração Verhoeff-Van Gieson (VVG). (A) Biópsia cutânea de paciente com 38 anos de idade. A rede elástica mostra-se fibrosa, alongada, regular e contínua; há ramificação fibrosa delicada perpendicular à junção dermoepidérmica na derme papilar e fibras maiores abundantes são visualizadas na derme reticular. Essas ocorrências sugerem estrutura dérmica bem integrada. (B) Biópsia cutânea de paciente de 56 anos. A degradação na estrutura dérmica é aparente; fibras elásticas perderam a forma e se tornaram condensadas, descontínuas e pontilhadas; também há perda de densidade de corante e da rede de fibras na derme papilar.

vitro e *in vivo* utilizadas para identificar e selecionar novos ingredientes cosmecêuticos.

■ Ingredientes cosmecêuticos identificados por imuno-histoquímica | Derma 3X®

A perda de colágeno é um dos principais objetivos da histologia mais extensamente pesquisados nos estudos cosmecêuticos. Reduções em múltiplas isoformas da família do colágeno foram observadas *in vitro* e *in vivo* como consequência do envelhecimento intrínseco e do fotoenvelhecimento. A redução do colágeno dérmico com o envelhecimento talvez se dê por uma diminuição da proliferação e da produtividade celu-

lares, ou por aumento da atividade de metaloproteinase da matriz (MMP) frequentemente observada no envelhecimento e na exposição aos raios UV. É interessante notar que a perda de uma forma seletiva de colágeno na junção dermoepidérmica foi observada na parte inferior das rugas, sugerindo uma ligação direta entre alterações estruturais subepidérmicas e formação das mesmas.

Os tratamentos tópicos, como retinol e complexo de vitamina C, são benéficos, estimulando a produção de colágeno e corrigindo alguns sinais visíveis do envelhecimento. No entanto, considerando-se a complexidade da pele e do processo de envelhecimento, estimular o colágeno apenas não é situação que consegue abordar por completo as necessidades

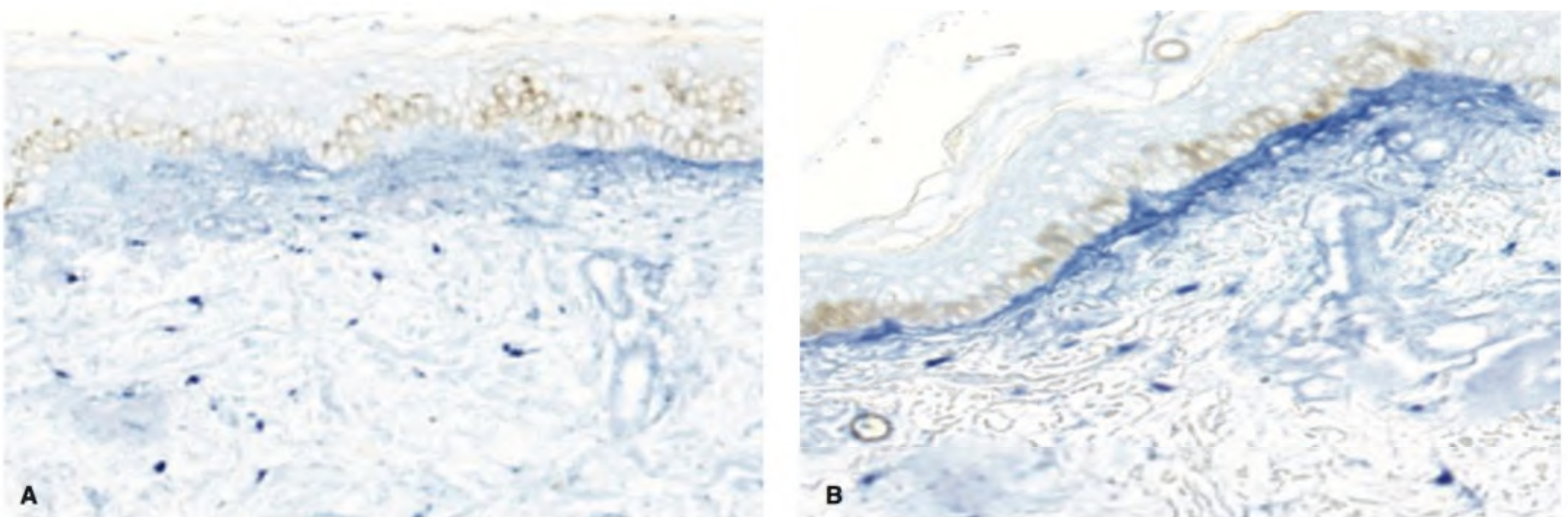


Figura 70.8 Efeito de retinol a 0,05% sobre a produção de pró-colágeno-1 cutâneo. A parte dorsal dos antebraços de cada paciente foi tratada com veículo controle (A) ou retinol a 0,05% (B) durante 3 semanas sob adesivo semioclusivo. Os locais tratados foram submetidos à biópsia, e foi realizada análise imuno-histoquímica para pró-colágeno-1, um biomarcador para síntese de colágeno novo. Os locais tratados com retinol mostraram aumento acentuado do marcador pró-colágeno-1, em comparação ao controle em 61,8% dos pacientes. O exemplo mostrado é de paciente de 49 anos de idade. Há indução significativa de pró-colágeno-1 na derme papilar e na junção dermoepidérmica, indicando um efeito benéfico do tratamento tópico com retinol.

relativas ao antienvelhecimento. São necessárias intervenções mais novas e multifacetadas.

A derme compreende uma matriz de suporte tridimensional complexa que inclui moléculas tanto estruturais quanto sinalizadoras, proporcionando à pele volume, força e elasticidade. Além do colágeno e das fibras elásticas, que formam a estrutura principal da matriz extracelular, GAG também participam de modo importante no suporte da estrutura dérmica e também na modulação da sinalização células-matriz. Os GAG são uma família de polissacarídeos não ramificados, longos, que consistem em uma unidade dissacarídica repetitiva; os exemplos incluem materiais como hialuronano, heparina e sulfato de dermatana. Esses polissacarídeos podem existir individualmente ou ser ligados de modo covalente a proteínas, formando glicoproteínas. A densidade dessas moléculas de açúcar e sua carga negativa final atraem cátions, os quais, por sua vez, ligam moléculas de água ao tecido. Esta ligação com água hidrata a pele e aumenta o volume tecidual, promovendo um aspecto mais preenchido e mais jovem. Contudo, com a idade, diminui-se a produção de GAG. Esse fato, além da perda progressiva de outros componentes da matriz dérmica, contribui para rugas, atrofia e aspecto de pele envelhecida.

A tecnologia Derma 3X® é um exemplo de cosmeceutico que usa uma abordagem multifacetada para abordar as alterações biológicas associadas ao envelhecimento cutâneo. Esta tecnologia contém uma mistura de ingredientes cosmeceuticos que mostraram, por exames *in vitro* e por técnicas imuno-histoquímicas, estimular a produção dos três principais componentes da matriz dérmica (colágeno, elastina e GAG). Após 3 semanas de tratamento com ingredientes do Derma 3X®, as amostras de biópsia de pele da maioria de um grupo

de pacientes mostrou melhora acentuada nos três componentes da matriz dérmica. Uma formulação cosmética contendo esses ingredientes melhorou clinicamente as rugas finas periorcárias e rugas em geral (Figura 70.9).

► Técnicas de expressão genética para identificar novos cosmecêuticos

Atualmente, existem diversas técnicas para identificar alvos potenciais para ingredientes cosmeceuticos e que suplementam técnicas tradicionais, como exame histológico de amostras de tecido. Trabalhando com amostras de tecido ou células isoladas, os pesquisadores podem, com relativamente pouca dificuldade, obter uma descrição da expressão ativa do genoma por meio da análise genética de *microarrays* (microarranjos). Essa técnica será discutida mais minuciosamente em capítulo oportuno. Este processo é mostrado esquematicamente na Figura 70.10.

A análise dos dados resultantes deste método possibilita a identificação de alterações importantes na quantidade de todo gene expresso naquele tecido ou célula. Ao escolher amostras adequadas, por exemplo, biópsias de pele de indivíduos idosos em comparação com jovens, ou pele exposta a UV *versus* pele não exposta, podem-se identificar genes que participam do processo de envelhecimento ou dos mecanismos que reparam lesão decorrente de agressões exógenas à pele.

Embora a técnica por si só seja relativamente direta, é necessário um delineamento apropriado de um experimento de arranjo genético para assegurar um resultado significativo.

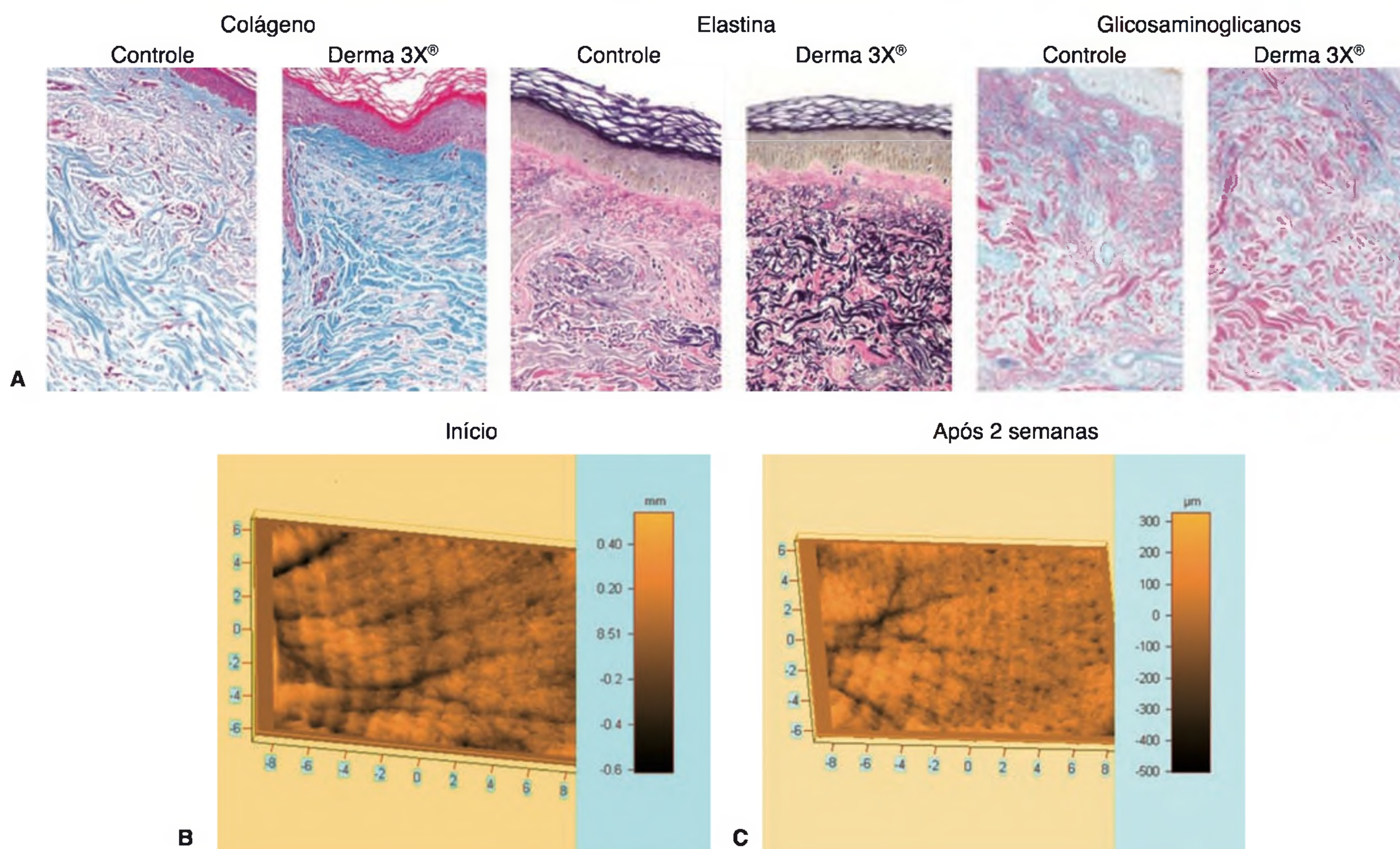


Figura 70.9 Efeito de Derma 3X® sobre os componentes biológicos da pele e sobre parâmetros cutâneos fotoenvelhecidos. (A) Efeito dos ingredientes de Derma 3X® sobre os principais componentes da matriz dérmica mostrado em amostras de biópsia coletadas após 3 semanas de aplicação com oclusão. Tanto o colágeno como a elastina e os GAG aumentaram pela preparação de Derma 3X® em comparação com controle. (B e C) Imagens de região de rugas finas periorcárias tiradas no início e após 2 semanas de utilização de formulação cosmética contendo os ingredientes 3X®.

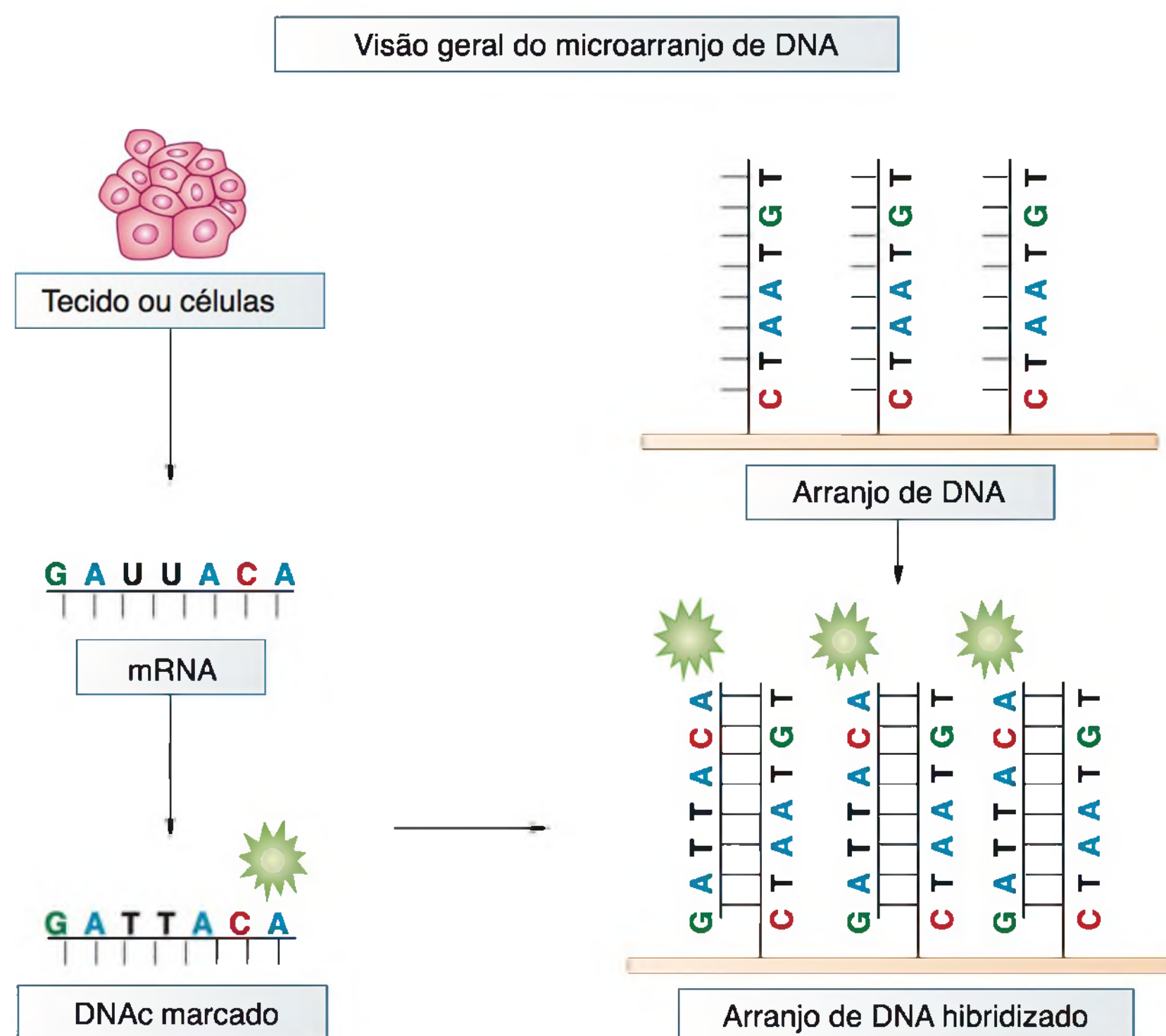


Figura 70.10 Expressão gênica em ensaio de *array* (arranjo) de DNA. O mRNA é extraído e purificado de amostras tissulares inteiras ou de células em cultura. Em seguida, o DNAc é sintetizado a partir do mRNA. Um marcador fluorescente é aderido à extremidade do DNAc recém-sintetizado. Esta coleção de DNAc representa todos os mRNA expressos na amostra em uma quantidade equivalente ao nível de expressão. Em seguida, o DNAc é incubado com um suporte sólido que tem oligonucleotídeos aderidos que representam o genoma completo. O sinal gerado a partir de cada ponto é coletado de forma digital. A intensidade de sinal representa o nível de expressão de cada gene.

A escolha do tamanho da amostra adequado exige consideração especial por causa da magnitude das alterações observadas em nível de expressão, que é frequentemente bastante pequena (inferior a 2 vezes). O tamanho da amostra depende da fonte dos dados. Para culturas de células, amostras de RNA triplicadas com frequência são suficientes para gerar resultados estatisticamente significativos. No entanto, quando se trabalha com tecido humano, frequentemente é preciso aumentar o número para 5 a 10 amostras. Uma vez obtidos os dados, existem muitos recursos de programas disponíveis para processar os dados do *array* e para determinar quais genes estão sujeitos a alterações no nível da expressão.

Existem outras técnicas para determinar níveis de expressão genética individual em tecidos. A reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR, do inglês *quantitative polymerase chain reaction*) é uma técnica amplamente utilizada. Diferentemente de experimentos com *arrays*, que têm por alvo uma gama de genes, o pesquisador deve determinar o gene específico a ser analisado na qPCR. De fato, com frequência é crítico suceder um experimento de *array* com um experimento qPCR a fim de verificar os valores encontrados no experimento original. De modo semelhante ao experimento com *array*, a qPCR começa com isolado de RNA de células ou tecido. Mediante conversão a DNAc, a sequência de genes de interesse é amplificada por meio de uma série de ciclos de temperatura na presença de polimerase de DNA termoestável. Diferentemente da PCR convencional, as sondas de DNA contêm marcadores fluorescentes que possibilitam a detecção da formação do produto amplificado após cada ciclo. A tecnologia atual pode analisar 384 amostras de uma única vez, dependendo não mais que 4 h.

Outro método para determinar níveis de expressão individuais emprega uma associação entre *primers* de DNA para

reconhecer o mRNA e um aumento do sinal com um segundo conjunto de *primers* ligados a uma enzima de detecção. Esta técnica é bastante sensível e torna possível a detecção de níveis de mRNA sem a necessidade de purificação do mesmo. Também é facilmente adaptada para ser uma tecnologia de rastreamento, por meio da qual diversos genes diferentes (em geral inferior a 30) podem ser analisados a partir do mesmo lisado celular. Essa habilidade de “multiplicar” e obter dados de expressão gênica quantitativos faz dela uma técnica bastante poderosa.

Finalmente, uma tecnologia emergente utiliza técnicas de “sequenciamento profundo”. Em vez de analisar DNAc por hibridização ou amplificação, a tecnologia avançada de sequenciamento de DNA possibilita um número extremamente grande de sequências a serem geradas de maneira rápida. A tecnologia é construída com base nos métodos originais de sequenciamento de DNA desenvolvidos por Sanger. A automação do método de Sanger possibilitou o sequenciamento de genomas inteiros em um período de tempo relativamente curto. A geração seguinte de sequenciamento automatizado possibilita o aumento da produção de dados em diversas ordens de magnitude. Uma simples corrida de 10 h pode gerar 400 a 600 milhões de pares de base de DNA. Comparando-se o número de vezes que uma sequência individual é identificada com o *pool* de sequência de DNAc, um *array* virtual é então construído, o qual detalha o perfil de expressão do RNA fonte.

Utilizar essas técnicas para identificar genes cujos níveis de expressão na pele são modulados em decorrência de envelhecimento ou exposição aos raios UV é a primeira etapa na identificação de novos ingredientes cosmecêuticos. A etapa seguinte consiste em identificar materiais que possam alterar

essas modificações. Extratos vegetais e pequenas moléculas sintéticas frequentemente servem como o *pool* de recursos para ingredientes cosmecêuticos potenciais. Além disso, peptídios, que representam um segmento a partir de uma sequência de proteína natural ou uma sequência produzida para o cliente, ganharam popularidade recentemente como cosmecêuticos potenciais. A tarefa de identificar novos ingredientes cosmecêuticos parece assustadora, considerando-se a variedade de materiais disponíveis. Felizmente, o rastreamento simultâneo de um grande número de ingredientes pelo seu efeito sobre diversos genes é relativamente fácil com técnicas e equipamento já existentes.

O rastreamento de ingredientes é realizado tipicamente em cultura de tipos celulares específicos para pele (fibroblasto, queratinócito ou melanócito), com o objetivo de identificar materiais que modulam a expressão gênica na direção desejada. A concentração de material usado para o rastreamento, porém, tem por base o nível máximo de um extrato ou composto que não cause toxicidade às células. Uma única concentração ou uma variação de concentrações pode ser estudada, dependendo do material. A escolha do tempo de exposição com frequência é algo arbitrário, mas os tipos de genes sob investigação podem servir como um guia. Por exemplo, genes relacionados com a sinalização celular intrínseca frequentemente são testados após exposições de tempo inferior ou igual a 24 h, enquanto genes relacionados com processos celulares (p. ex., processamento de colágeno) são testados após períodos de exposição de até 48 h.

Depois que esse processo de rastreamento *in vitro* identifica um material que modula a expressão gênica na maneira desejada, a próxima etapa consiste em determinar se o material tem efeito sobre a pele humana. Esta informação é obtida empregando-se pedaços de pele humana cultivadas ou biopsias tiradas de pacientes humanos. Explantes (*ex vivo*) normalmente são preparados a partir da pele que é excisada durante procedimentos cirúrgicos. As amostras em geral podem ser mantidas em cultura durante 10 a 14 dias. Os fragmentos podem mostrar uma indicação inicial de uma atividade biológica do material, porém, por diversos motivos, pode não prever por completo os resultados *in vivo*. Dados obtidos a partir de amostras de biopsia humana coletadas após várias semanas de exposição ao material a ser testado são um preditor melhor da eficácia *in vivo*, mas podem ser limitados porque o material é, em geral, aplicado em um solvente ou veículo simples, e não como uma fórmula final, durante o rastreamento inicial.

Em resumo, a análise da expressão gênica proporciona aos pesquisadores a habilidade de identificar alvos celulares potenciais e a rastrear extratos vegetais, pequenas moléculas sintéticas ou peptídios por sua habilidade de interagir com esses alvos. Tais experimentos podem prever a atividade que esses materiais terão quando aplicados à pele humana. Assim, a análise da expressão gênica proporciona uma abordagem racional e estruturada para identificar novos ingredientes cosmecêuticos.

■ Cosmecêuticos identificados por técnicas de expressão gênica

Dois exemplos recentes do uso das técnicas de expressão gênica para identificar novos cosmecêuticos envolvem a identificação de materiais que modulam a expressão da activina e paxilina.

A activina é uma proteína que teve sua participação na pele recentemente descoberta, sendo fundamental à cutis, particularmente pós-lesão cutânea. A expressão da activina é de baixa a ausente na pele normal, mas a produção é estimulada em 24 h após lesão deste órgão. Mediante lesão cutânea, a epiderme é lacerada e a matriz proteica dérmica subjacente é rompida. A activina está envolvida em dois processos fundamentais que ajudam na cicatrização da ferida: o primeiro estimula a proliferação e a maturação de queratinócitos, reconstruindo a epiderme, e o segundo ativa fibroblastos, sintetizando proteínas da matriz, como o colágeno, a fim de reparar a derme. Usando-se as técnicas de expressão gênica, alguns compostos foram rastreados por sua habilidade de aumentar a quantidade de mRNA de activina que foi produzido em fibroblastos cutâneos isolados. Um extrato produzido a partir de flores da planta *Sesbania grandiflora* mostrou-se efetivo no aumento dos níveis de mRNA de activina. Exames subsequentes em um estudo de 21 dias de exposição humana mostraram que o extrato de *Sesbania grandiflora* aumentava em mais de 50% a expressão da proteína activina em amostras de biopsias obtidas dos pacientes.

A paxilina é uma proteína adaptadora de adesão focal que regula a montagem do citoesqueleto, essencial para forma, aderência e migração celulares. É um inframediator da integrina e da sinalização do fator de crescimento, transfere mensagens a partir da matriz extracelular para dentro das células e ativa o sistema do citoesqueleto como uma resposta secundária. A sinalização mediada por paxilina também promove a proliferação celular e regula a organização da matriz, essencial para o reparo da ferida e regeneração tecidual. A atividade da paxilina é infrarregulada por radicais livres e também pela idade (dados não publicados), que leva a estrutura do corpo celular de fibroblastos cutâneos a colabar. Como consequência, a habilidade da célula de desempenhar suas funções torna-se comprometida. Pesquisas recentes demonstram a conexão entre a expressão de paxilina, a forma da célula do fibroblasto e a produção de colágeno. Foram utilizadas técnicas de expressão gênica para identificar uma pequena molécula sintética que simula a expressão do gene da paxilina. Essa molécula também mostra habilidade de reverter a perda da forma da célula e estimular a produção de colágeno em fibroblastos deficientes em paxilina.

► Tendência futura | Assumir uma visão mais holística do processo de envelhecimento para identificar cosmecêuticos

O envelhecimento é um processo complexo influenciado por muitos fatores. Teorias comuns sobre o mecanismo do envelhecimento incluem radicais livres, dano de DNA, regulação e desregulação genética, uso e desgaste, inflamação e acúmulo de detritos. Objetivamente, conferiu-se muita atenção à pele isoladamente, porém, a pele, enquanto maior órgão do corpo, não pode ser isolada das alterações que ocorrem no corpo todo. Então, uma compreensão mais ampla da biologia do envelhecimento pode proporcionar um caminho para a identificação de novas intervenções cosmecêuticas.

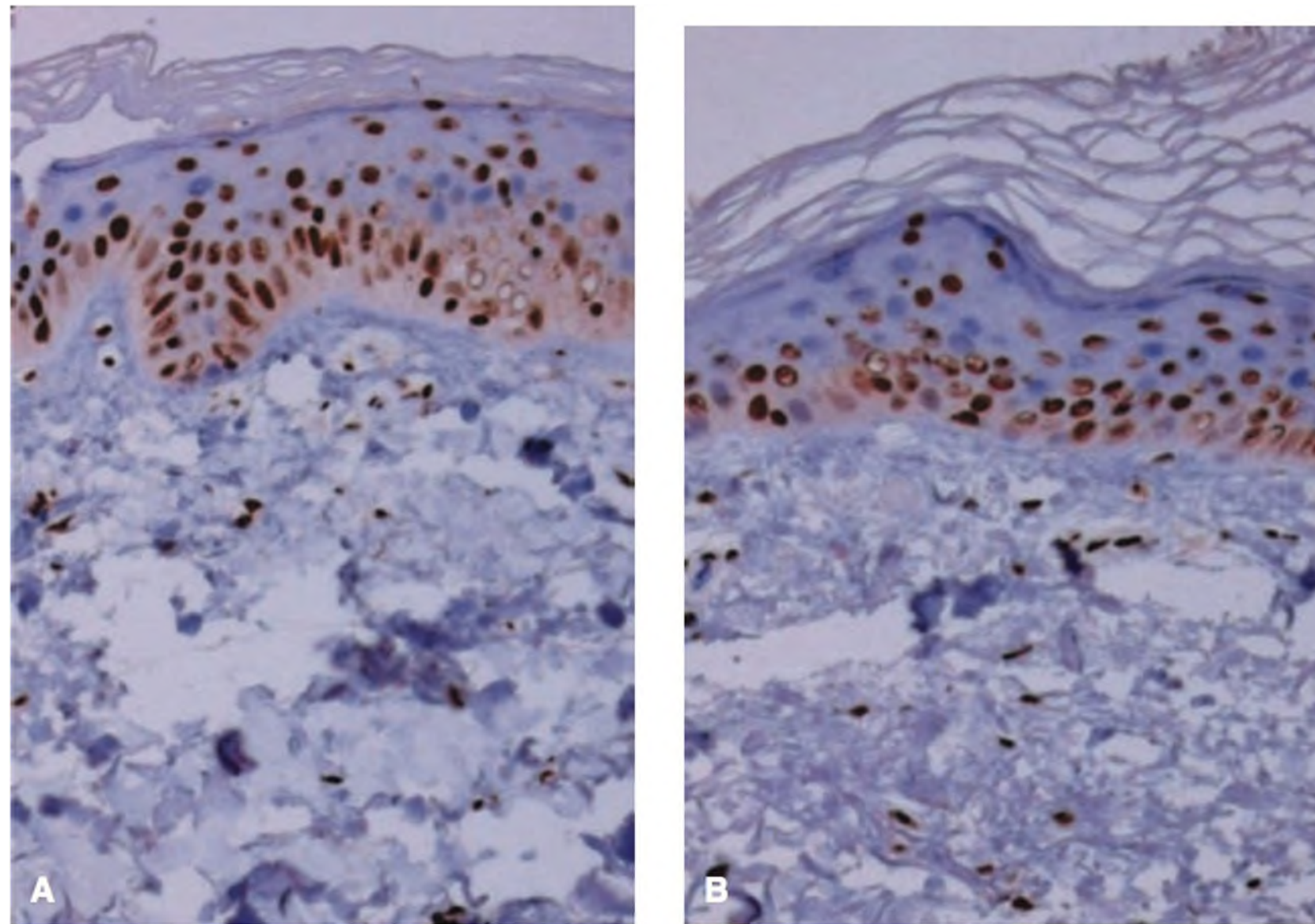


Figura 70.11 Imuno-histoquímica de proteína SIRT1 na pele humana. Biopsias cutâneas de pacientes jovens (18 a 25 anos – A) e mais velhos (45 a 65 anos – B) foram fixadas e coradas. Imagens representativas mostram que a sirtuína 1 (coloração castanha) diminui o envelhecimento e o fotoenvelhecimento.

Os avanços mais recentes na pesquisa antienvhecimento envolvem sirtuínas (SIRT), as denominadas proteínas da longevidade que são moduladas por restrição calórica ou imitação de restrição calórica. O papel primário das sirtuínas consiste em regular de modo seletivo a atividade dos genes fundamentais responsáveis por processos celulares como metabolismo, defesa e reprodução. As SIRT estão envolvidas na mudança do corpo para uma modalidade de sobrevivência, autopreservação e resistência a estresse, e que estende o tempo de vida em estudos em animais. De fato, a sirtuína 1 (SIRT1) está diminuída na pele envelhecida e fotoenvelhecida, sugerindo uma ligação direta entre SIRT1 e envelhecimento cutâneo (Figura 70.11).

O resveratrol, uma substância bem conhecida encontrada em uvas e no vinho tinto, foi proposta como um ativador de SIRT1 e descrita como prolongadora do tempo de vida (estudos em animais). Entretanto, os resultados dessas pesquisas

ainda são controversos e a quantidade de resveratrol dietético necessária para alcançar esse efeito é pouco prática. Há alternativas: um peptídeo biomimético sintético (SIRT-like) mostrou suprarregular de modo significativo a SIRT1 *in vivo* em comparação com controle (Figura 70.12). Além disso, uma preparação associando o peptídeo biomimético com ingredientes derivados botanicamente mostrou sustentar a viabilidade de queratinócitos *in vivo* melhor que o controle, sugerindo um efeito positivo desses ingredientes cosmecêuticos sobre o tempo de vida das células (Figura 70.13).

A pele envelhecida exibe menor proliferação celular e produção de proteínas, além de viabilidade celular reduzida. Clinicamente, essas alterações podem traduzir sinais de envelhecimento, o que inclui perda de viço, adelgaçamento, fragilidade e formação de rugas. Aumentar o tempo de vida de células cutâneas envelhecidas ajuda a restabelecer atividades e funções celulares fundamentais para a manutenção da saúde cutânea e, desse modo, mitigar sinais de envelhecimento. De fato, um produto formulado com o peptídeo biomimético e ingredientes derivados de vegetais promovem melhoras significativas em parâmetros de fotoagressão facial em um estudo clínico independente de 12 semanas. O dermatologista avaliador julgou que uma alta porcentagem de pacientes mostrou melhoras em pigmentação citrino-acastanhada (89%), rugas finas (97%) e fotoagressão geral (94%) no final do estudo.

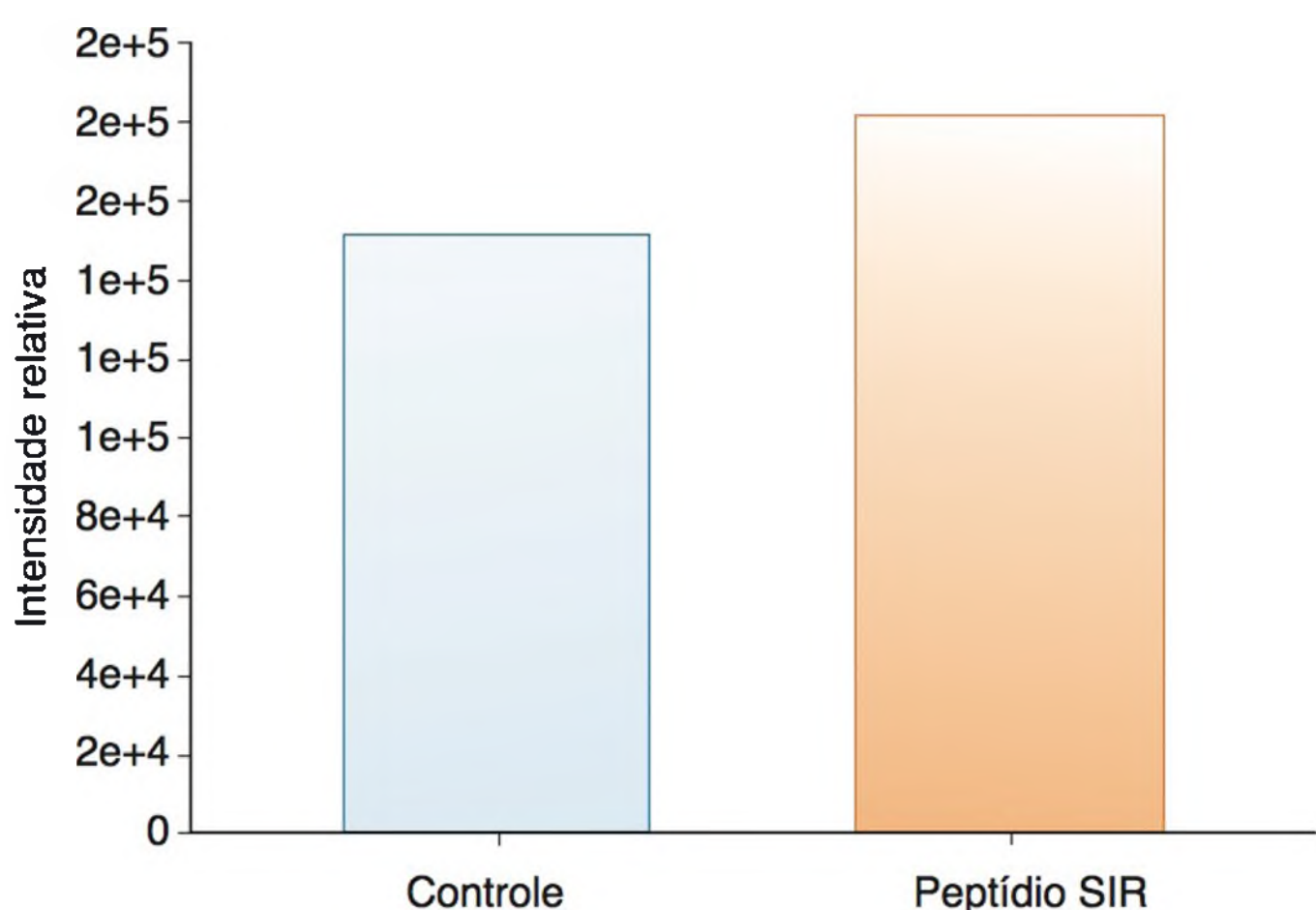


Figura 70.12 Efeito de um peptídeo SIR-biomimético sobre a produção da proteína SIRT1. O peptídeo de sirtuína biomimético foi sintetizado e aplicado a queratinócitos cutâneos normais. As culturas tratadas com o peptídeo mostraram indução significativa da proteína SIRT1 em comparação com culturas tratadas com o controle.

► Conclusão

O mundo da cosmecêutica mudou muito desde que o termo foi popularizado pelo Dr. Albert Kligman. O escopo das fontes de ingredientes potenciais cresceu, a visão do processo de envelhecimento tornou-se mais holística e os métodos usados para identificar ingredientes tornaram-se mais sofisticados. Entretanto, o objetivo subjacente desse esforço ainda é garantir aos consumidores tratamentos convenientes e custo-efetivos que possam ajudar a amenizar os sinais visíveis do envelhecimento.

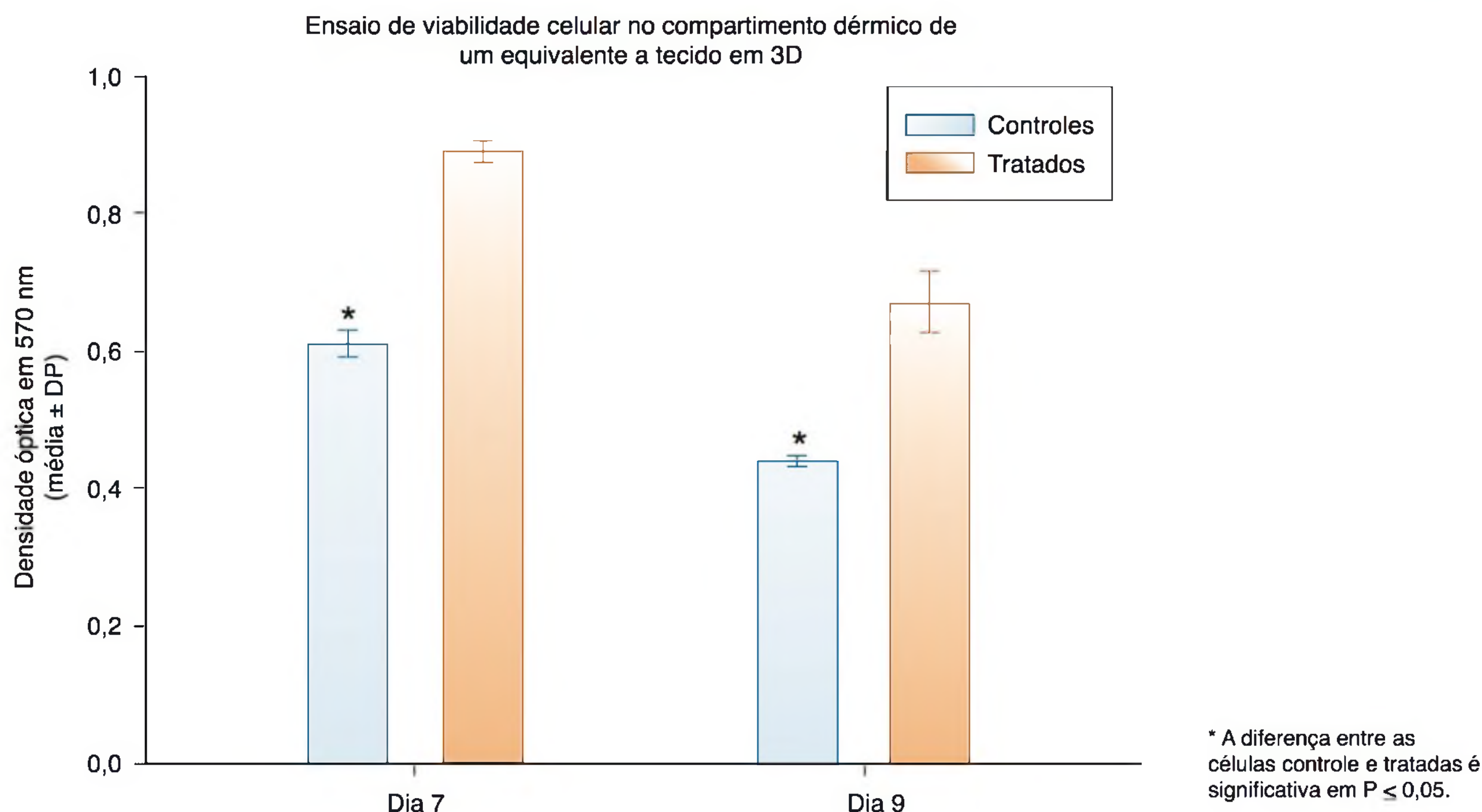


Figura 70.13 Efeito de aplicação tópica contendo ingredientes estimuladores de SIRT1 (peptídeo biomimético associado a substâncias vegetais) sobre viabilidade celular determinado pelo método MTT em um modelo em tecido em 3D. A viabilidade do tecido não tratado (barras azuis) diminuiu com o tempo em cultura, enquanto a viabilidade do tecido tratado (barras laranjas) mostrou um declínio mais lento, sugerindo um ciclo de vida estendido para as células tratadas em comparação com controle.

► Bibliografia

- American Society of Plastic Surgeons [Internet]. Arlington Heights, IL: American Society of Plastic Surgeons; c2010 [cited 2011 Jan 29]. Available from: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/Media/statistics/2009quickfacts-cosmetic-surgery-minimally-invasive-statistics.pdf>.
- Arnhold T, Elmazar MM, Nau H. Prevention of vitamin A teratogenesis by phytol or phytanic acid results from reduced metabolism of retinol to the teratogenic metabolite, all-trans-retinoic acid. *Toxicol Sci*. 2002; 66(2):274-82.
- Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol*. 2006; 103(3):311-8.
- Baugh LR, Hill AA, Brown EL, Hunter CP. Quantitative analysis of mRNA amplification by in vitro transcription. *Nucleic Acids Res*. 2001; 29(5):E29.
- Bellemere G, Stamatas GN, Bruere V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009; 22(4):200-9.
- Bernstein EF, Lee J, Brown DB, Yu R, Van Scott E. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg*. 2001; 27(5):429-33.
- Bernstein EF, Underhill CB, Lakkakorpi J, Ditre CM, Uitto J, Yu RJ *et al*. Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatol Surg*. 1997; 23(8):689-94.
- Bhawan J, Gonzalez-Serva A, Nehal K, Labadie R, Lufrano L, Thorne EG *et al*. Effects of tretinoin on photodamaged skin. *Arch Dermatol*. 1991; 127(5):666-72.
- Bissett DL. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2009; 27(5):435-45.
- Black HS. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol*. 1987; 46(2):213-21.
- Brown D, Kyrrou C, Ptchelintsev D, Leyden J. Comparison of the pigment lightening effects of thiodipropionate acid and its ester with hydroquinone. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(2):AB94.
- Brown MC, Turner CE. Paxillin: adapting to change. *Physiol Rev*. 2004; 84(4):1315-39.
- Burke KE. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2004; 3(3):149-55.
- Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int J Cosmet Sci*. 2008; 30(5):313-22.
- Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol*. 1999; 140(6):1038-47.
- Corcuff P, Fiat F, Minondo AM, Leveque JL, Rougier A. A comparative ultrastructural study of hydroxyacids induced desquamation. *Eur J Dermatol*. 2002; 12(4):XXXIX-XLIII.
- Dali-Youcef N, Lagouge M, Froelich S, Koehl C, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuins: the 'magnificent seven', function, metabolism and longevity. *Ann Med*. 2007; 39(5):335-45.
- Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J Immunol Methods*. 1986; 89(2):271-7.
- Department of Economic and Social Affairs Population Division [Internet]. New York: United Nations; c2010 [cited 2011 Jan 28]. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>.
- Di-Poi N, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Functions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in skin homeostasis. *Lipids*. 2004; 39(11):1093-9.
- Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC *et al*. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(2 Pt 1):187-95.
- Draelos ZD. Hydroxy acids for the treatment of aging skin. *J Geriatr Dermatol*. 1997; 5(5):236-240.
- Dragachi S. Data analysis tools for DNA microarrays. *Mathematical biology and medicine series*, Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Publishers; 2003.
- Dreher F, Denig N, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology*. 1999; 198(1):52-5.
- Drugs.com [Internet]. Los Angeles: Ortho Neutrogena; c2000-11 [updated 2006 Nov; cited 2011 Jan 30]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/renova-cream.html>.
- Duell EA, Derguini F, Kang S, Elder JT, Voorhees JJ. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in addition to free retinol and retinyl esters. *J Invest Dermatol*. 1996; 107(2):178-82.
- Duell EA, Kang S, Voorhees JJ. Unoccluded retinol penetrates human skin in vivo more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *J Invest Dermatol*. 1997; 109(3):301-5.
- Experts123 [Internet]. c2011 [cited 2011 Mar 5]. Available from: <http://www.experts123.com/q/what-is-derma-3x-technology-and-what-does-it-do.html>.
- Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg*. 2005; 31(7 Pt 2):814-7; discussion 818.

- Fartasch M, Teal J, Menon GK. Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res*. 1997; 289(7):404-9.
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S *et al*. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002; 138(11):1462-70.
- Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002; 28(3):231-6.
- Gasser SM, Cockell MM. The molecular biology of the SIR proteins. *Gene*. 2001; 279(1):1-16.
- Geesin JC, Darr D, Kaufman R, Murad S, Pinnell SR. Ascorbic acid specifically increases type I and type III procollagen messenger RNA levels in human skin fibroblast. *J Invest Dermatol*. 1988; 90(4):420-4.
- Ghersetich I, Teofoli P, Benci M, Lotti T. Ultrastructural study of hyaluronic acid before and after the use of a pulsed electromagnetic field, electrorhydesis, in the treatment of wrinkles. *Int J Dermatol*. 1994; 33(9):661-3.
- Gilchrest BA. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol*. 1996; 135(6):867-75.
- Glaser DA. Antiaging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004; 12(3):363-72, vii.
- Goto T, Takahashi N, Kato S, Egawa K, Ebisu S, Moriyama T *et al*. Phytol directly activates peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and regulates gene expression involved in lipid metabolism in PPARalpha-expressing HepG2 hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 337(2):440-5.
- Griffiths CE, Kang S, Ellis CN, Kim KJ, Finkel LJ, Ortiz-Ferrer LC *et al*. Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation. A double-blind, vehicle-controlled comparison of 0.1% and 0.025% tretinoin creams. *Arch Dermatol*. 1995; 131(9):1037-44.
- Griffiths CE, Russman AN, Majmudar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med*. 1993; 329(8):530-5.
- Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996; 6(10):986-94.
- Hellgren LI. Phytanic acid--an overlooked bioactive fatty acid in dairy fat? *Ann N Y Acad Sci*. 1190:42-9.
- Hubner G, Hu Q, Smola H, Werner S. Strong induction of activin expression after injury suggests an important role of activin in wound repair. *Dev Biol*. 1996; 173(2):490-8.
- Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim JW, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (Censil) in the treatment of melasma. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13(2):74-81.
- Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA *et al*. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*. 2007; 143(5):606-12.
- Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP *et al*. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol*. 1995; 105(4):549-56.
- Kligman AM, Graham GF. Histological changes in facial skin after daily application of tretinoin for 5 to 6 years. *J Dermatol Treat*. 1993; 4(3):113-7.
- Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15(4 Pt 2):836-59.
- Kligman AM. Cosmetics. A dermatologist looks to the future: promises and problems. *Dermatol Clin*. 2000; 18(4):699-709; x.
- Klinge U, Farman N, Fiebler A. Evaluation of the collaborative network of highly correlating skin proteins and its change following treatment with glucocorticoids. *Theor Biol Med Model*. 7:16.
- Kockaert M, Neumann M. Systemic and topical drugs for aging skin. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2(4):435-41.
- Kruszewski M, Szumiel I. Sirtuins (histone deacetylases III) in the cellular response to DNA damage--facts and hypotheses. *DNA Repair (Amst)*. 2005; 4(11):1306-13.
- Kurlandsky SB, Xiao JH, Duell EA, Voorhees JJ, Fisher GJ. Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes. *J Biol Chem*. 1994; 269(52):32821-7.
- Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32(1):53-62.
- Lebonvallet N, Jeanmaire C, Danoux L, Sibille P, Pauly G, Misery L. The evolution and use of skin explants: potential and limitations for dermatological research. *Eur J Dermatol*. 20(6):671-84.
- Lewis AB, Gendler EC. Resurfacing with topical agents. *Semin Cutan Med Surg*. 1996; 15(3):139-44.
- Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet*. 1999; 21(1 Suppl):20-4.
- Lyga J, Ptchelintsev D, Limtrakul P, Santhanam U. Southeast Asia medicinal plant extracts effect on the synthesis of extracellular matrix proteins in human skin. 10th International Congress of Dermatology. Prague, Czech Republic. 2009.
- Lyga J, Ptchelintsev D, Santhanam U, Chen S. Discovery of novel ingredients which stimulate the expression of the focal adhesion protein, paxillin, in human and skin cells. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(Supplement 1):S36.
- Mallampati R, Patlolla RR, Agarwal S, Babu RJ, Hayden P, Klausner M *et al*. Evaluation of EpiDerm full thickness-300 (EFT-300) as an in vitro model for skin irritation: studies on aliphatic hydrocarbons. *Toxicol In Vitro*. 24(2):669-76.
- Masgrau-Peya E, Salomon D, Saurat JH, Meda P. In vivo modulation of connexins 43 and 26 of human epidermis by topical retinoic acid treatment. *J Histochem Cytochem*. 1997; 45(9):1207-15.
- Masoro EJ. Role of sirtuin proteins in life extension by caloric restriction. *Mech Ageing Dev*. 2004; 125(9):591-4.
- May JM, Qu ZC, Mendiratta S. Protection and recycling of alpha-tocopherol in human erythrocytes by intracellular ascorbic acid. *Arch Biochem Biophys*. 1998; 349(2):281-9.
- Menon G, Dryer L, Santhanam U, Ptchelintsev D, Chen S, Binetti R *et al*. Sirtuins, designer peptides and phytochemicals: a multi-pronged approach to anti-aging. 21st World Congress of Dermatology. Buenos Aires, Argentina. 2007.
- Menon GK, Dal Farra C, Botto JM, Domloge N. Mitochondria: a new focus as an antiaging target in skin care. *J Cosmet Dermatol*. 9(2):122-31.
- Menon GK, Ptchelintsev DS, Mahalingam H. *Methods using phytol to improve the appearance of skin and compositions for such methods*. 2001, Avon Products, Inc. (New York, NY): United States.
- Metzker ML. Emerging technologies in DNA sequencing. *Genome Res*. 2005; 15(12):1767-76.
- Metzker ML. Sequencing technologies -- the next generation. *Nat Rev Genet*. 11(1):31-46.
- Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in skin health, repair and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771(8):991-8.
- Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci*. 1995; 9(2):79-86.
- Munz B, Smola H, Engelhardt F, Bleuel K, Brauchle M, Lein I *et al*. Overexpression of activin A in the skin of transgenic mice reveals new activities of activin in epidermal morphogenesis, dermal fibrosis and wound repair. *Embo J*. 1999; 18(19):5205-15.
- Murad S, Grove D, Lindberg KA, Reynolds G, Sivarajah A, Pinnell SR. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(5):2879-82.
- Murray J, Darr D, Rich J, Pinnell S. Topical vitamin C treatment reduces ultraviolet B radiation-induced erythema in human skin [abstract]. *J Invest Dermatol*. 1991; 96:587.
- Nakanishi M, Niida H, Murakami H, Shimada M. DNA damage responses in skin biology--implications in tumor prevention and aging acceleration. *J Dermatol Sci*. 2009; 56(2):76-81.
- Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clin Dermatol*. 2009; 27(5):446-52.
- Newman N, Newman A, Moy LS, Babapour R, Harris AG, Moy RL. Clinical improvement of photoaged skin with 50% glycolic acid. A double-blind vehicle-controlled study. *Dermatol Surg*. 1996; 22(5):455-60.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*. 302(2):71-83.
- Pierard GE, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE, Pierard-Franchimont C, Leveque JL. Dermoepidermal stimulation elicited by a betalipohydroxyacid: a comparison with salicylic acid and all-trans-retinoic acid. *Dermatology*. 1997; 194(4):398-401.
- Pineau N, Bernerd F, Cavezza A, Dalko-Csiba M, Breton L. A new C-xylopyranoside derivative induces skin expression of glycosaminoglycans and heparan sulphate proteoglycans. *Eur J Dermatol*. 2008; 18(1):36-40.
- Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC *et al*. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001; 27(2):137-42.
- Pistoor FH, Rambukkana A, Kroezen M, Lepoittevin JP, Bos JD, Kapsenberg ML *et al*. Novel predictive assay for contact allergens using human skin explant cultures. *Am J Pathol*. 1996; 149(1):337-43.
- Prystowsky JH. Topical retinoids. *Comprehensive dermatologic drug therapy*, ed. S.E. Wolverton, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 578-94; 2001.

- Rawlings AV, Davies A, Carlomusto M, Pillai S, Zhang K, Kosturko R *et al.* Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res.* 1996; 288(7):383-90.
- Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs.* 2003; 15(5):447-50, 459-65.
- Rosenthal DS, Griffiths CE, Yuspa SH, Roop DR, Voorhees JJ. Acute or chronic topical retinoic acid treatment of human skin in vivo alters the expression of epidermal transglutaminase, loricrin, involucrin, filaggrin, and keratins 6 and 13 but not keratins 1, 10, and 14. *J Invest Dermatol.* 1992; 98(3):343-50.
- Saint-Leger D, Leveque JL, Verschoore M. The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C8-lipohydroxy acid. *J Cosmet Dermatol.* 2007; 6(1):59-65.
- Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975; 94(3):441-8.
- Smith WP. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(3 Pt 1):388-91.
- Smith WP. The effects of topical l(+) lactic acid and ascorbic acid on skin whitening. *Int J Cosmet Sci.* 1999; 21(1):33-40.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 1996; 273(5271):59-63.
- Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J Cosmet Dermatol.* 2005; 4(4):237-44.
- Stefanaki C, Stratigos A, Katsambas A. Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol.* 2005; 4(2):130-4.
- Stiller MJ, Bartolone J, Stern R, Smith S, Kollias N, Gillies R *et al.* Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin. A double-blind vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 1996; 132(6):631-6.
- Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT. Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2009; 161(3):654-9.
- Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1996; 11(3):250-3.
- Thibault PK, Wlodarczyk J, Wenck A. A double-blind randomized clinical trial on the effectiveness of a daily glycolic acid 5% formulation in the treatment of photoaging. *Dermatol Surg.* 1998; 24(5):573-7; discussion 577-8.
- Traikovitch SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(10):1091-8.
- Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(7):573-7.
- Tur E, Hohl D, Jetten A, Panizzon R, Frenk E. Modification of late epidermal differentiation in photoaged skin treated with topical retinoic acid cream. *Dermatology.* 1995; 191(2):124-8.
- Turrens JF, Lariccia J, Nair MG. Resveratrol has no effect on lipoprotein profile and does not prevent peroxidation of serum lipids in normal rats. *Free Radic Res.* 1997; 27(6):557-62.
- Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. *Arch Dermatol.* 1974; 110(4):586-90.
- Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11(5 Pt 1):867-79.
- Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SE, Kang S, Fisher GJ *et al.* Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol.* 2006; 168(6):1861-8.
- Varani J, Perone P, Fligel SE, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inhibition of type I procollagen production in photodamage: correlation between presence of high molecular weight collagen fragments and reduced procollagen synthesis. *J Invest Dermatol.* 2002; 119(1):122-9.
- Vuillermoz B, Wegrowski Y, Contet-Audonneau JL, Danoux L, Pauly G, Maquart FX. Influence of aging on glycosaminoglycans and small leucine-rich proteoglycans production by skin fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 2005; 277(1-2):63-72.
- Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res Technol.* 2006; 12(3):145-54.
- Warrior U, Fan Y, David CA, Wilkins JA, McKeegan EM, Kofron JL *et al.* Application of QuantiGene nucleic acid quantification technology for high throughput screening. *J Biomol Screen.* 2000; 5(5):343-52.
- Yao J, Wang JY, Liu L, Li YX, Xun AY, Zeng WS, *et al.* Anti-oxidant effects of resveratrol on mice with DSS-induced ulcerative colitis. *Arch Med Res.* 41(4):288-94.
- Yu RJ, Van Scott EJ. Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids. *J Cosmet Dermatol.* 2004; 3(2):76-87.
- Zheng Q, Chen S, Lyga J, Santhanam U. Critical role of paxillin in human skin. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(Supplement 1):S35.
- Zhou L, Cryan EV, Minor LK, Gunnet JW, Demarest KT. A branched DNA signal amplification assay to quantitate messenger RNA of human uncoupling proteins 1, 2, and 3. *Anal Biochem.* 2000; 282(1):46-53.

Nutracêuticos

Amparito Bruera

- Introdução, 694
- Estresse oxidativo, 694
- Estresse oxidativo e pele, 695
- Antioxidantes, 695
- Conclusão, 700
- Bibliografia, 700

► Introdução

O termo *nutracêuticos* define determinados tipos de alimentos (ou parte deles), que aportam benefícios tanto para a prevenção como para o tratamento de doenças. A palavra em si é uma combinação entre *nutrição* e *farmacêutico* (*fármaco*).

Os nutracêuticos são divididos em três categorias principais:

- Alimentos com efeitos medicinais
- Alimentos funcionais
- Suplementos nutricionais ou dietéticos (Figura 71.1).

Há mais de 20 anos foi acrescentado a esta última categoria um grupo especial denominado nutricosméticos. Em nutricosmética, aplica-se o conceito de nutrição, saúde e beleza da pele, de dentro para fora, por meio da ingestão dos ingredientes ativos em forma de líquidos ou comprimidos por via oral, e não pela absorção cutânea.

Um dos primeiros nutricosméticos de uso global em dermatologia foi o Imedeen®, desenvolvido pelo bioquímico sueco Ake Dahlgren no final dos anos 1980.

A indústria mundial de nutracêuticos movimenta em torno de 151 milhões de dólares ao ano. Nos EUA, representa aproximadamente 86 milhões de dólares, enquanto na União Europeia (UE) e no Japão, este valor é ainda maior. Quase 50% da população japonesa consome nutracêuticos. Na UE, tanto os nutracêuticos como os nutricosméticos devem ser aprovados pela Novel Foods Directive – Novel Foods Regulation (EC) N. 258/97. Nos EUA, a legislação está bem mais atrasada. A Agência FDA (Food and Drugs Administration) não permite que os alimentos ou produtos botânicos anunciem benefícios de cura ou prevenção de doenças porque, nesse caso, transformariam-se automaticamente em medicamentos não aprovados, podendo dar início a um processo legal imediato.

Antioxidantes, vitaminas, minerais, ácidos graxos e outros nutrientes da dieta diária são indispensáveis para manter a saúde da pele.

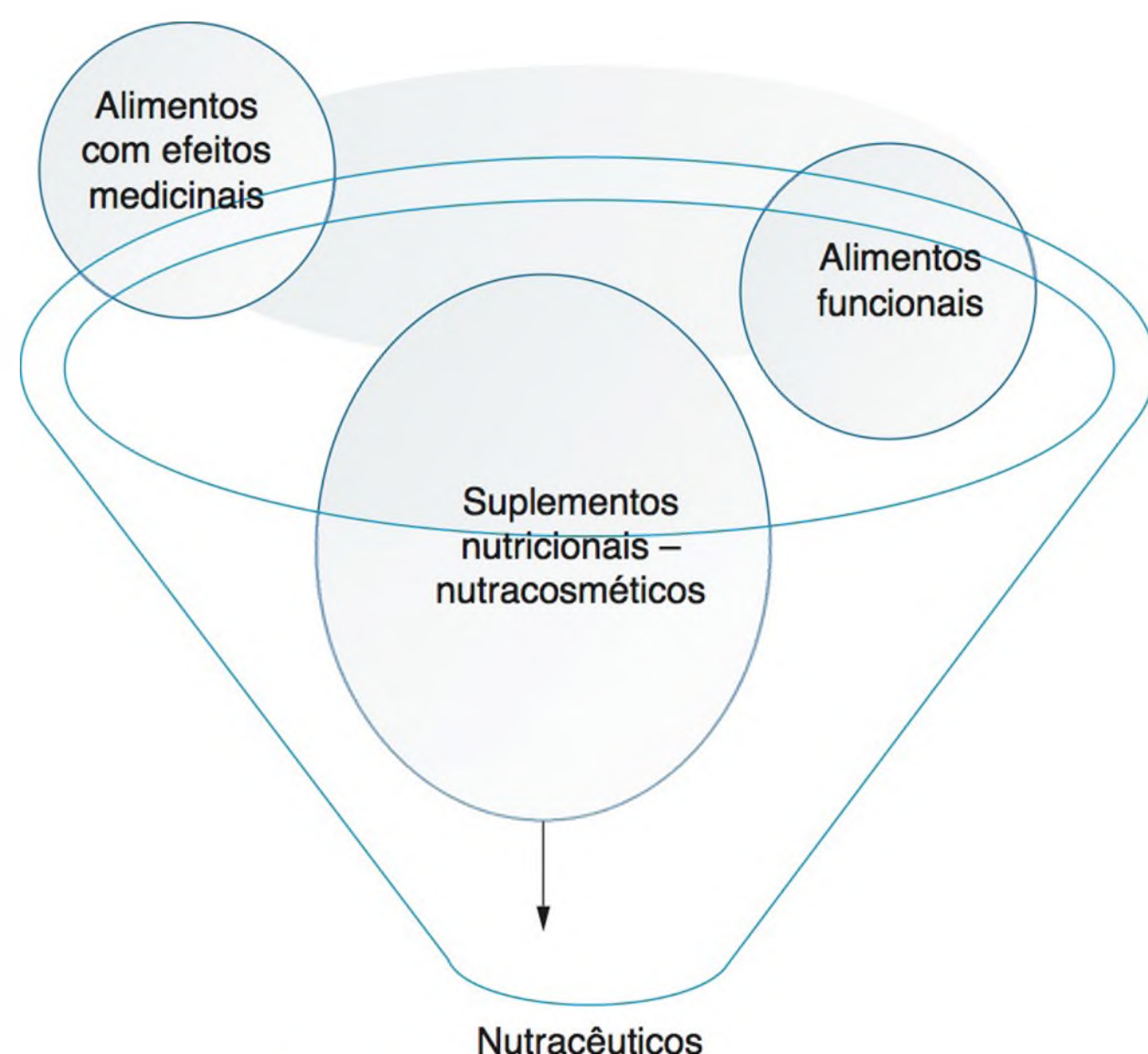


Figura 71.1 Classificação dos nutracêuticos.

Atualmente, com o uso de nutracêuticos, os dermatologistas têm a possibilidade de prevenir e tratar doenças não apenas relacionadas com o envelhecimento intrínseco e extrínseco, mas, também, por exemplo, com processos inflamatórios. É da responsabilidade do dermatologista o conhecimento de cada princípio ativo, sua absorção sistêmica, a adequada biodisponibilidade e eficácia em pele, pelos e unhas, além da dose adequada às demandas diárias.

► Estresse oxidativo

Todo processo relacionado com a vida envolve oxigênio (O_2). Contudo, quando se produz excesso de oxidação associado à perda da capacidade antioxidante inata, há estresse oxidativo. Este estresse deve ser controlado rapidamente pelo sistema de defesa antioxidante antes que haja dano celular irreversível.

O estresse oxidativo é produzido por três vias:

- *Via energética:* por meio do ATP nas mitocôndrias. Quando esta via não se ativa adequadamente, a primeira estrutura a se danificar é a matriz mitocondrial com a subsequente falha na produção de energia. Esta atividade está relacionada com o processo de envelhecimento e de apoptose celular
- *Via reativa:* a partir de células chamadas reativas, como, por exemplo, macrófagos e leucócitos que se ativam frente a bactérias, vírus ou substâncias que ativam a enzima adenina-dinucleotídeo-fosfato-nicotidamina oxidase (NADPH). Essa reativação tem como fim a produção de grandes quantidades de espécies reativas (RS). Esta via se relaciona com o aumento de colesterol, de lipoproteínas de baixa densidade e hipertensão arterial, entre outras
- *Via metabólica:* por meio da diminuição na produção de O_2 que afeta a cascata do ácido úrico a partir de xantina com a participação da enzima xantina oxidase. Esta via está relacionada com o dano de reperfusão nos processos isquêmicos agudos. Este estresse oxidativo se produz também nas mulheres que tomam contraceptivos orais, e seria a origem de trombozes superficiais associadas a esses medicamentos.

Para que esses processos funcionem corretamente e o organismo se mantenha saudável, é necessário um equilíbrio entre o processo de oxidação e o de antioxidação natural.

O mau uso de antioxidantes exógenos pode alterar este equilíbrio; por isso, devem ser indicados somente quando alguma situação de estresse oxidativo possa causar ou piorar uma doença.

O estresse oxidativo está relacionado com múltiplas doenças, como, por exemplo, diabetes, transtornos neurológicos, distúrbios cardiovasculares e câncer, além de situações ambientais, como poluição, exposição solar excessiva, consumo de tabaco ou de álcool, entre outras.

Atualmente, pode-se medir o estresse oxidativo de diversas maneiras; as mais utilizadas são o d-ROM e o F2-isopropano. O teste d-ROM mede, em amostras de sangue, a concentração de hidroperóxidos, que são gerados intracelularmente depois do ataque oxidativo com espécies reativas de oxigênio em diferentes substratos e por meio da espectrofotometria.

É expresso em unidades Carratelli (U CARR). Uma U CARR corresponde a 0,08 mg/100 mL de H_2O_2 . São conside-

rados valores normais entre 250 e 300 U CARR. Valores entre 301 e 320 são considerados limítrofes, enquanto o resultado superior a 320 indica estresse oxidativo.

O teste F2-isoprostano mede um tipo de prostaglandina-like chamada isoprostano, que aumenta durante o estresse oxidativo. Utiliza o método ELISA tanto em urina como em plasma. São considerados valores normais de F2-isoprostano, em sangue, entre 31 e 220 ng/ℓ, e, em urina, 0,14 a 0,53 ng/mg de creatinina.

► Estresse oxidativo e pele

Do ponto de vista funcional, pode-se dividir a pele em quatro compartimentos que se comportam de maneira diferente diante do estresse oxidativo.

O compartimento mais superficial é a epiderme, a barreira cutânea com sua estrutura que se assemelha a uma parede, cujos tijolos estão unidos entre si por cimento, que protege o organismo das agressões externas e limita a perda transepidérmica de água. Entre 15 e 20% do colesterol corporal total é produzido na epiderme. Um dos intermediários do colesterol, o esqualeno, que é excretado por meio do sebo, atua como antioxidante natural. Em adultos, a secreção de esqualeno diminui rapidamente depois dos 35 anos de idade.

O compartimento seguinte é constituído pelas fibras elásticas e colágenas da derme. Os fibroblastos são os encarregados de gerar tanto o pró-colágeno (PC) como a pró-elastina (PE). Para o desenvolvimento desses complexos processos é necessária a oxidação. Contudo, quando a pele envelhece ou é submetida a estresse oxidativo excessivo, os fibroblastos produzem pontes de PC e desmosina em excesso, tornando as fibras de colágeno e elastina estruturas extremamente rígidas, anelásticas, típicas do fotoenvelhecimento.

O terceiro compartimento é formado pela microcirculação e a matriz extracelular dérmica. Os microvasos sanguíneos, a água e os proteoglicanos funcionam como se fossem um só, conectando o que chega pela circulação com as outras células da pele (melanócitos, células dendríticas, fibroblastos). O equilíbrio entre o estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante se faz pela circulação.

O quarto compartimento é formado pelas células de epiderme e derme que, independentemente da função que cum-

pra cada uma, comportam-se também como produtoras de espécies reativas de oxigênios (ROS). O estresse oxidativo é balanceado pela capacidade do sistema antioxidante intrínseco (Figura 71.2).

Para o cuidado terapêutico adequado e prático dos nutracêuticos em dermatologia, a classificação anterior da pele de acordo com os compartimentos funcionais e seu comportamento frente ao estresse oxidativo pode ser associada diretamente com uma das classificações de antioxidantes de acordo com a sua função:

- Antioxidantes de membrana ou lipofílicos, por sua afinidade pelas membranas celulares e de lipoproteínas. São eles: vitamina E, vitamina A, betacarotenos, entre outros. Sua atividade antioxidante é fundamentalmente no compartimento de fibras de colágeno, elastina e na célula
- Antioxidantes circulantes ou hidrofílicos, que circulam nos fluidos, ou seja, no compartimento de microcirculação e na matriz extracelular. Neste grupo, encontram-se a vitamina C, os polifenóis, os flavonoides e os aminoácidos, entre outros
- Antioxidantes intracitoplasmáticos ou citosólicos: neste grupo, encontram-se a coenzima Q10, o esqualeno, o ácido lipoico, sendo seu ponto mais importante de atividade no compartimento superficial
- Antioxidantes de sistema, chamados assim porque formam parte do sistema antioxidante natural, podem estar em qualquer compartimento, e são principalmente: zinco, selênio e alguns aminoácidos, como a L-cisteína.

► Antioxidantes

■ Vitamina E

É o principal antioxidante lipofílico que é encontrado tanto em plasma como em tecidos e membranas celulares. Atua nos quatro compartimentos definidos anteriormente. Atualmente, sabe-se que é excretado pelas glândulas sebáceas, seguindo a via dos lipídios da epiderme para a camada córnea; portanto, é considerado o antioxidante fisiologicamente mais importante da barreira cutânea.

► **Indicações.** Fotoproteção, prevenção de fotodano, eritema solar, lúpus eritematoso discoide crônico, granuloma anular, síndrome das unhas amarelas, dermatite atópica.

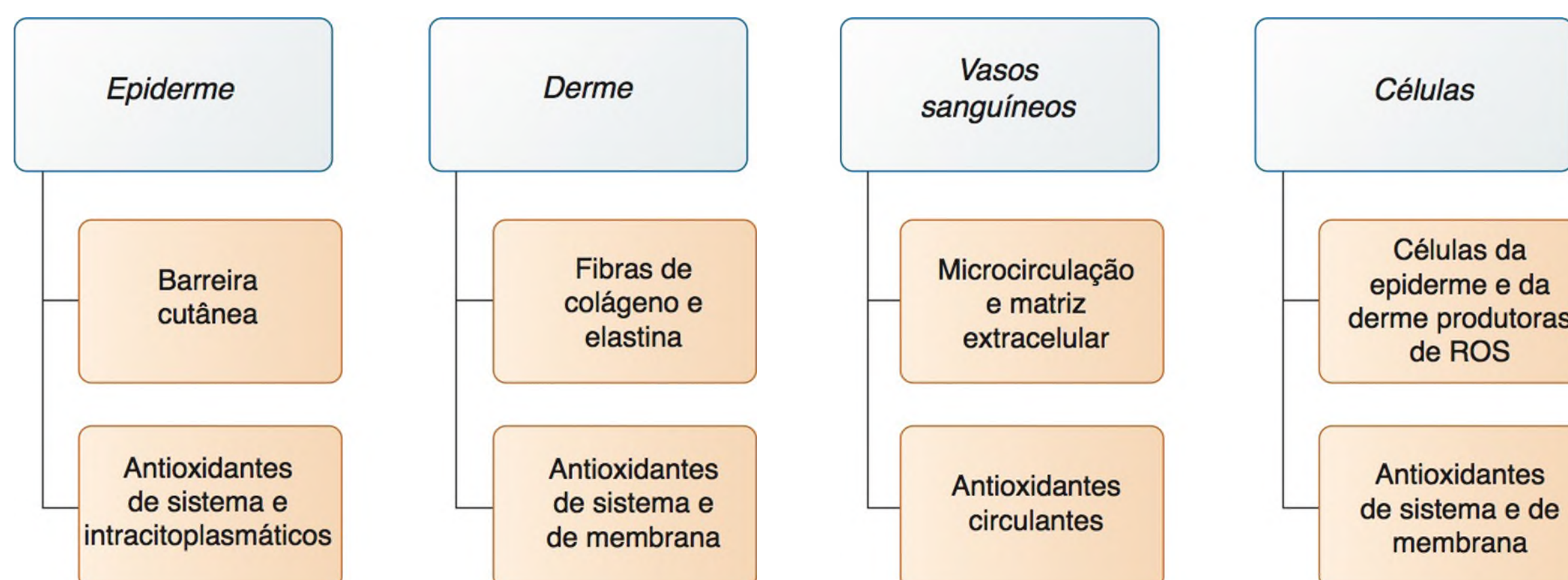


Figura 71.2 Compartimentos funcionais da pele e sua interação com os antioxidantes.

► **Dose.** De 400 a 1.000 mg/dia (1.500 UI). É considerado que 1.000 mg/dia é a máxima dose tolerada sem efeitos adversos. É requerido pelo menos um período contínuo de 2 a 3 semanas de suplementação com vitamina E para se alcançar o efeito protetor.

► **Precauções.** Inibe a agregação plaquetária. Sugere-se suspender antes de procedimentos cirúrgicos. Quando está associada à vitamina C e ao selênio, impede o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL), que são cardioprotetoras, inclusive em pacientes em tratamento com sinvastatina. Alguns estudos sugerem que doses maiores que 400 mg/dia estão associadas a risco de morte.

■ Betacaroteno

É um antioxidante lipofílico cuja principal atividade ocorre nas fibras de colágeno e elastina. Inibe a peroxidação lipídica no sistema biológico. Acumula-se na hipoderme, conferindo à pele uma cor bronzeada ou dourada, e favorece a duração e intensidade do bronzeado. Evita a formação de eritema induzido por radiações ultravioleta (RUV), reduz os riscos do fotodano crônico e é precursor da vitamina A.

Os oxicarotenos como a luteína se acumulam na mácula lútea e previnem a produção de cataratas ou a degeneração macular.

Quando é usado em combinação com vitamina C, vitamina E e selênio, pode diminuir o efeito de medicamentos utilizados para baixar o nível de colesterol, tais como sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina e pravastatina. Também pode diminuir a eficácia da niacina, que é utilizada para aumentar os níveis do HDL colesterol.

Em doses elevadas, pode pigmentar a pele com uma cor amarelo-alaranjada.

► **Indicações.** Protoporfiria eritropoética, prevenção de queimaduras solares, prevenção e tratamento de fotodano, psoríase, vitiligo e leucoplasia pilosa.

► **Dose.** De 6 a 15 mg/dia em adultos. Em protoporfiria eritropoética a dose em adultos é de 150 a 180 mg/dia. Como preventivo de queimaduras solares se sugere uma dose de 25 mg/dia.

► **Precauções.** Em fumantes, pode aumentar o risco de câncer de pulmão e de próstata.

■ Vitamina C

É um antioxidante hidrofílico que atua de maneira semelhante aos betacarotenos, neutralizando as ROS e protegendo as estruturas intracelulares do estresse oxidativo.

É um cofator enzimático indispensável para a produção das fibras de colágeno. Ativa e estabiliza o mRNA do pró-colágeno. Influi na inibição da biossíntese de elastina nos fibroblastos, evitando, portanto, o acúmulo de elastina que é típico em peles fotoenvelhecidas. Colabora com o mecanismo de transformação do radical tocoferol a vitamina E. Acredita-se que as duas vitaminas apresentem sinergia antioxidante no interior das células.

Tem efeito fotoprotetor e anti-inflamatório, provavelmente diminuindo a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias como as IL-1, 6, 8.

► **Indicações.** Prevenção e tratamento do fotodano, sustento das estruturas da pele.

► **Dose.** A RDA recomendada em mulheres é de 75 mg/dia e em homens de 90 mg/dia. Contudo, considera-se que

2.000 mg/dia é a dose máxima sem que se produzam efeitos adversos.

■ Polifenóis

Os polifenóis compreendem um grupo importante de nutracêuticos derivados de plantas e são considerados os mais ativos biologicamente e que aportam benefícios preventivos em órgãos específicos que poderiam estar afetados em diferentes doenças e que, além disso, podem melhorar a evolução de outras.

O organismo reconhece os polifenóis administrados por via oral como xenobióticos, ou seja, substâncias encontradas no organismo, mas que não deveriam estar lá, por não serem produzidas pelo corpo humano; portanto, o mesmo desenvolve múltiplas barreiras para impedir que essas substâncias cheguem ao sítio em que devem atuar, alterando sua biodisponibilidade em cada uma dessas barreiras. A maioria dos estudos científicos que sustentam a efetividade dos polifenóis foi feita *in vitro*; portanto, seus resultados poderiam ser totalmente diferentes se fosse alterada a biodisponibilidade *in vivo*.

A biodisponibilidade indica a quantidade relativa de um xenobiótico ingerido por via parenteral que é capaz de chegar em concentrações aceitáveis, por meio da circulação cardiovascular, ao sítio em que deve atuar.

A genética e os fatores ambientais contribuem para as diferenças entre indivíduos em relação à absorção dos xenobióticos, abrindo a porta para a nutrigenética, ou seja, para a adaptação de nutrientes e nutracêuticos à genética da população em uma determinada região.

Os polifenóis são moléculas muito pequenas, com peso molecular entre 200 e 800 Da, que, para serem absorvidas, devem atravessar as barreiras mencionadas em duas diferentes fases:

- A fase 1 inclui oxidação, redução e hidrólise do polifenol fundamentalmente para aumentar sua hidrofiliidade. A oxidação é liderada por um grupo de isoenzimas conhecidas como oxidases de função mista dependentes do citocromo P450 (CYP). Esta fase é desenvolvida no fígado e nos intestinos
- A fase 2 facilita as reações de conjugação metabólica, assim como o transporte e a eventual eliminação do corpo. Esta fase é especialmente importante para a epigallocatequina 3-galato (ECGC) que é o polifenol encontrado no chá verde.

Uma vez que os polifenóis passam pelo sistema hepático, torna-se mais fácil seguirem para órgãos bem capilarizados, como coração, pulmões e rins. A exceção é o cérebro, pois seus capilares estão rodeados de células gliais ou BBB (*blood-brain barrier*), então os polifenóis que passam ao cérebro devem ser altamente lipossolúveis, ou devem passar graças a transportadores conhecidos como transportadores de enlace vinculares ou ABC (ATP, *binding cassette transporters*) que são os responsáveis por limitar a biodisponibilidade de múltiplos agentes farmacêuticos, seja aumentando-a e produzindo toxicidade ou diminuindo sua eficácia e disponibilidade.

Em relação à via de excreção, uma vez que os polifenóis são filtrados no fígado, são transportados pelo sangue para os rins, para serem eliminados pela urina. Existe uma via alternativa de excreção conhecida como recirculação entero-hepática que consiste em que os polifenóis sejam transportados pela bile e liberados no lúmen intestinal para serem excretados pelas fezes, ou podem ser metabolizados por enzimas microbianas,

possibilitando que sejam reabsorvidos, originando uma exposição mais prolongada do organismo. Este mecanismo não está totalmente comprovado.

Atualmente, são conhecidos 11 grupos diferentes de polifenóis: ácido hidroxibenzoico, ácido hidroxicinâmico, antocianidinas, proantocianidinas, flavonas, flavonoides, isoflavonoides, flavanoides, flavanonas, estilbenos e lignanoides.

Neste capítulo, são debatidos apenas alguns dos polifenóis que têm indicações conhecidas em patologia de pele, pelos e unhas até hoje.

Resveratrol

O resveratrol (ou 3,5,4'-tri-hidroxiestilbeno) é um polifenol natural que se encontra na pele de algumas cepas de uvas vermelhas, em frutas vermelhas, em nozes e na romã. É considerado cardioprotetor, neuroprotetor, antimicrobiano e quimiopreventivo.

Promove diminuição dos peptídios vasoativos, inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, inibe o *clearance* e a neurotoxicidade dos beta-amiloides. Portanto, acredita-se que teria função preventiva em algumas disfunções neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento.

Também modula a via apoptótica, ativa a sirtuína e a proteinoquinase ativada por AMP, que provavelmente é o mecanismo natural na relação longevidade/restrrição calórica.

Como agente antienvelhecimento, atuaria em sítios de enlace específicos localizados na epiderme. Aumenta a expressão de alguns genes protetores contra o estresse oxidativo, como a glutational peroxidase, ou que estejam envolvidos na diferenciação do queratinócito, como, por exemplo, a queratina 1. Pode atrasar ou prevenir o envelhecimento intrínseco, controlando algumas disfunções mitocondriais e/ou bloqueando a apoptose celular.

► **Indicações.** Envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele, prevenção do fotodano, processos relacionados com divisão e crescimento celular, apoptose, inflamação, angiogênese. Prevenção e tratamento do câncer (mama, próstata, melanoma [somente quando é administrado por via intravenosa], câncer colorretal, de intestino delgado, de esôfago e de pulmão). Prevenção e tratamento de transtornos neurovegetativos.

► **Dose.** Controvertida e desconhecida. Uma dose de 500 a 2.000 mg/dia é considerada segura e geralmente não produz efeitos adversos.

Sabe-se que as doses mais altas, de até 5.000 mg, são utilizadas para prevenção e tratamento de diversos tipos de câncer. Não existe RDA (dose diária recomendada) para resveratrol.

► **Precauções.** Mulheres com história de câncer estrógeno-dependente devem evitar o consumo de resveratrol. O resveratrol inibe a agregação plaquetária, especialmente nos usuários de antiagregantes plaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides de maneira crônica. O resveratrol inibe a atividade da citocromo P450 3A4 (CYP450 3A4), podendo alterar o metabolismo e a biodisponibilidade de determinados fármacos que são metabolizados pelo CYP450 3A4, como, por exemplo, atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, antagonistas dos canais do cálcio, antiarrítmicos, inibidores das proteases do HIV, como o saquinavir, imunossupressores, como a ciclosporina ou o tacrolimo, anti-histamínicos terfenadínicos, benzodiazepinas e sildenafila.

Epigallocatequina 3-galato (ECGC)

É o polifenol mais abundante do chá verde ou *Camellia sinensis*.

Regula a proliferação de células cancerígenas, inibe o crescimento de metástase, agindo sobre as metaloproteinases de matriz e as uroquinases, e também tem efeitos antiangiogênicos importantes no crescimento de células cancerígenas. Atua ainda nas proteínas celulares. Foi comprovado que ajuda a diminuir alguns tipos de interleucinas (IL), como a IL-6 e IL-10, e de proteína C reativa em desportistas de alto rendimento. Induz apoptose seletiva em diferentes linhas celulares tumorais, como leucemia linfóide, câncer de próstata, carcinoma de mama, carcinoma epidermoide, melanoma e câncer de pâncreas.

Inibe a fibrillogênese dos polipeptídios beta-amiloides, transformando-os em uma versão não tóxica, que se acredita ser chave para o tratamento de processos neurovegetativos. Protege a pele do dano induzido pelas radiações ultravioleta A e B (UVA e UVB) em modelos animais. *In vitro*, previne a diminuição do colágeno dérmico por meio da redução da atividade da collagenase do mRNA. Também se une à elastina, impossibilitando sua degradação pela elastase, bem como impedindo a destruição secundária à inflamação.

► **Indicações.** Prevenção e tratamento do fotodano, incluindo melhora de rugas e textura da pele, prevenção e tratamento de certos tipos de câncer, incluindo melanoma e carcinoma epidermoide. Prevenção e tratamento de doença de Alzheimer e de Parkinson.

► **Dose.** De 200 a 800 mg/dia. Em razão de sua biodisponibilidade ser muito baixa quando administrada por via oral, sugere-se que seja tomada em jejum ou pelo menos 1 h após as refeições. Recomenda-se combinar 800 mg de ECGC com 800 mg de polifenol para se obter uma alta concentração plasmática.

► **Precauções.** Inibe a agregação plaquetária; portanto, deve ser suspenso seu uso 1 semana antes de qualquer intervenção cirúrgica e é aconselhável evitar sua administração em pacientes anticoagulados. Inibe a ação da adenosina quando é administrada em arritmias cardíacas.

Isoflavona de soja

Amplamente utilizada na Ásia como suplemento preventivo de câncer de mama em mulheres na menopausa.

Ativa o receptor dos estrógenos, embora não se saiba se é agonista estrogênico nato ou se têm ação antiestrogênica. A isoflavona une-se aos receptores de estrógenos (ER) α e β e os ativa. Induz apoptose, diferenciação celular e inibição da angiogênese. É antioxidante.

Existem controvérsias sobre a isoflavona de soja, em altas doses, ser estrogênica e poder ativar os receptores estrogênicos no câncer de mama.

Os isoflavonoides mais conhecidos são genisteína, daidzeína e gliciteína. A genisteína é indicada para mulheres na pré-menopausa para prevenir o risco de câncer associado a estrógenos. Também previne osteoporose, e alguns estudos sugerem que possa prevenir infarto do miocárdio.

► **Indicações.** Prevenção e tratamento de certos tipos de câncer, prevenção de osteoporose, tratamento de esclerose amiotrófica lateral, menopausa e seus sintomas, prevenção de doenças cardiovasculares.

► **Dose.** De 25 a 100 mg/dia. A *North American Society of Menopause* sugere 50 mg/dia para reduzir o colesterol, 40 a 80 mg/dia para prevenir hipertensão arterial, 50 mg/dia

para osteoporose e 40 a 80 mg/dia para reduzir os fogachos. Sugere-se a administração de nutracêuticos que contenham genisteína, daidzeína e gliciteína na mesma formulação.

► **Precauções.** Pode causar diarreia e vômitos, bem como diminuir a produção de hormônio na tireoide. Não deve ser administrada a mulheres grávidas nem em período de amamentação, em razão de seus efeitos similares aos dos estrógenos. A isoflavona pode interferir na absorção de tamoxifeno e de raloxifeno. Dietas muito ricas em fibras diminuem a absorção da substância.

Picnogenol

O picnogenol é uma proantocianidina solúvel em água extraída da casca de uma variedade de pinheiros que crescem na costa atlântica europeia chamada *Pinus maritima*.

Inibe as metaloproteinases da matriz e a formação de óxido nítrico em macrófagos ativados, induzindo a expressão no mRNA da enzima óxido nítrico sintetase. Também inibe a produção de IL-1 e de outros mediadores da inflamação. Atua sobre a fragilidade capilar provavelmente por meio de suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias.

► **Indicações.** Melasma e hiperpigmentação inflamatória, prevenção de eritema solar, trombose do viajante, insuficiência venosa crônica, edema associado a voos em avião, controle da inflamação em lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória gengival, hemorroidas e disfunção erétil, entre outras.

► **Dose.** De 60 a 300 mg/dia.

► **Precauções.** Diminui a agregação plaquetária. Pode causar distúrbios gastrintestinais leves. Pode haver interação moderada com antiagregadores plaquetários, tetraciclinas, suplementos à base de cálcio, bloqueadores dos canais do cálcio, cloroquina, hidroxiclороquina e ferro.

Polipodium leucotomos

É extraído de uma variedade de samambaias que crescem em climas tropicais em ambas as Américas. Foram demonstradas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e de fotoproteção. Atua como *scavenger* dos ROS e de radicais livres, ambos relacionados com o desenvolvimento de câncer. Reduz o número de células de queimadura solar (*sunburn cell*), inibe a diminuição de células de Langerhans, protege o DNA inibindo a produção de um dímero associado à produção de câncer induzido por RUV, inibe mastócitos na pele, evitando assim a produção de prurido, rubor e inflamação.

► **Indicações.** Reação lumínica polimorfa, fotossensibilidade, lúpus eritematoso, vitiligo, psoríase.

► **Dose.** Uma cápsula (240 mg) ao dia.

► **Precauções.** Não se conhecem efeitos adversos.

■ Outras categorias nutracêuticas

Coenzima Q10 ou ubiquinona

É um antioxidante essencial de alto peso molecular, portanto, sua absorção por via oral é baixa. É um componente essencial no organismo, é intermediário na síntese de moléculas endógenas ou macromoléculas (citocromo). Comporta-se como um eficiente transportador de elétrons no ciclo de Krebs, limitando assim o dano ocasionado pelos radicais livres.

Atua contra o estresse oxidativo, previne a destruição do DNA e reduz algumas collagenases como as metaloproteinases que destroem o colágeno.

Além disso, é utilizado como terapia coadjuvante na insuficiência cardíaca congestiva. A partir dos 21 anos, sua síntese decresce rapidamente.

► **Indicações.** Prevenção e tratamento de linhas finas e rugas, prevenção e tratamento do envelhecimento intrínseco e extrínseco. Doença periodontal. Insuficiência cardíaca congestiva.

► **Dose.** A dose diária recomendada é de 30 a 200 mg/dia. Como é lipossolúvel, recomenda-se ingeri-la durante uma refeição, de preferência à noite. Para a doença periodontal, utiliza-se em forma de enxágue bucal 1 ou 2 vezes/dia.

► **Precauções.** Estatinas, betabloqueadores e alguns antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, podem diminuir a concentração de CoQ10 no organismo, a qual também pode diminuir a atividade de alguns antiagregadores plaquetários, como a varfarina. Reduz os efeitos tóxicos de daunorrubicina e doxorrubicina.

Probióticos

São microrganismos vivos, bactérias na maioria dos casos, que proporcionam benefícios similares aos encontrados fisiologicamente no intestino. Melhoram a imunidade, previnem a doença de Bowel e alguns tipos de câncer como o colorretal e a leucemia mieloide.

A teoria chamada “cérebro-intestino-pele” correlaciona os estados emocionais com rebrotos de acne, eritema, urticária e dermatite seborreica, tudo associado a alterações na função do trato gastrintestinal.

Atualmente, sabe-se que a hipocloridria está associada a SIBO (sobrecrescimento de bactérias no intestino delgado).

A administração oral de probióticos pode regular as citocinas pró-inflamatórias da pele, com diminuição específica da IL-1 α .

► **Indicações.** Acne, dermatite seborreica, dermatite atópica em crianças, urticárias, diarreia associada a antibióticos orais, redução e prevenção de resfriados e *influenza*, controle de candidíase vaginal.

► **Dose.** De 5 a 10 milhões de unidades de colônias em crianças e 10 a 20 milhões de unidades formadoras de colônias em adultos.

► **Precauções.** Podem provocar distúrbios gastrintestinais leves e flatulências. São contraindicados em imunodeficiências graves.

Melatonina

É um hormônio liberado pela glândula pineal que se comporta como antioxidante lipofílico e hidrofílico que previne a formação de radicais livres nas mitocôndrias, no núcleo e na membrana celular. Protege as proteínas citoplasmáticas da oxidação. É formada a partir do aminoácido triptofano; é liberada ao dormir, durante a noite, junto com outros neuropeptídeos, e atua como substância antienvhecimento com efeito a longo prazo. É ativada na escuridão e inibida pela luz. A quantidade de melatonina liberada diminui com a idade, e acredita-se que esta seria uma das possíveis causas relacionadas com a dificuldade para dormir em idosos.

► **Indicações.** Menopausa, insônia, associado ao tratamento convencional do câncer de mama e próstata, proteção contra queimaduras solares, fotodano e *jet lag*.

► **Dose.** Recomenda-se começar com uma dose perto da fisiológica, 0,3 mg/dia, e aumentar paulatinamente. Para insônia, sugere-se de 1 a 3 mg, 1 h antes de deitar. Para *jet lag*, são

indicados 0,5 a 5 mg, 2 h antes de deitar no destino final da viagem.

► **Precauções.** Pode produzir sonolência, alteração do ritmo circadiano, dor no estômago, enxaquecas, irritabilidade, diminuição da libido, ginecomastia, diminuição na contagem de espermatozoides.

Ácido alfalipoico

É encontrado no interior das mitocôndrias. Atua ativamente no processo de fosforilação oxidativa necessária para a energia celular. É um antioxidante que protege os queratinócitos do dano oxidativo induzido pelas RUV.

É usado para o tratamento das discromias associadas aos betacarotenos. Atua no metabolismo dos adipócitos, facilitando sua eliminação e melhorando sua troca.

Recupera e melhora a função e a condução neuronal em neuropatia diabética, melhorando sintomas como ardência e dor nas extremidades. Pode melhorar a resistência à insulina. *In vitro*, inibe a atividade do HIV.

► **Indicações.** Diabetes do tipo 2, neuropatia diabética, síndrome de fadiga crônica, doença de Lyme, HIV/AIDS.

► **Dose.** Como suporte antioxidante, é sugerida uma dose de 20 a 50 mg/dia. Em pacientes diabéticos com ou sem sintomas de neuropatia diabética se sugere entre 600 e 1.200 mg/dia, em doses divididas, por mais de 4 semanas.

► **Precauções.** O ácido alfalipoico pode diminuir a glicemia em pacientes diabéticos; portanto, deve-se ajustar a dose do tratamento. Pode interferir no tratamento de hiper e hipotireoidismo. Em pessoas com deficiência de tiamina (vitamina B₁), como em alcoólatras, por exemplo, não deve ser administrada.

Selênio

É um metal essencial que forma parte do sistema antioxidante endógeno. Pode diminuir o dano agudo e crônico da pele derivado da fotoexposição. São atribuídas propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas em humanos. Regula o número de mastócitos e de células de Langerhans encontrados na pele. Acredita-se que possa diminuir os anticorpos circulantes em tireoidite de Hashimoto, assim como melhorar o humor e o estado geral nestes pacientes.

► **Indicações.** A tireoidite de Hashimoto é, provavelmente, a indicação mais importante. Para outras indicações, como câncer de próstata, câncer de pulmão, prevenção de diferentes tipos de câncer e artrite reumatoide, não há comprovação suficiente, e acredita-se que o selênio seja ineficaz. Contudo, existem outras indicações que, embora necessitem de mais estudos clínicos para confirmar sua eficácia, mostram alguma evidência de que o selênio seja efetivo; são elas: HIV/AIDS, hipotireoidismo, canície precoce, edema pós-cirúrgico, desvios de conduta, síndrome de fadiga crônica, febre do feno, entre outras.

► **Dose.** A dose diária recomendada em adultos é de 55 µg. Em tireoidite de Hashimoto sugerem-se 200 µg ao dia. Durante a gravidez, e uma vez que o feto consome o selênio da mãe, é sugerido suplementar as doses máximas para 60 µg ao dia. A dose máxima tolerada é de 400 µg.

► **Precauções.** Doses maiores que 400 µg podem provocar náuseas, vômitos, perda de energia, irritabilidade, mudanças ungueais como estriações brancas longitudinais, onix com perionix, alopecia. Se for consumido por um tempo prolongado, pode induzir diabetes do tipo 2. Há evidências de que o consumo de selênio em altas doses e por período prolon-

gado aumente o risco de morte ou de morte por câncer. O selênio prolonga o tempo de coagulação, portanto não deve ser administrado com anticoagulantes e deve ser suspenso entre 7 e 10 dias antes de uma cirurgia. A combinação de selênio, vitamina C, vitamina E e betacarotenos pode diminuir a absorção de estatinas. O zinco pode diminuir a absorção de selênio associado à dieta.

Zinco

É um metal essencial que forma parte do sistema antioxidante endógeno assim como o selênio. É necessário para o bom funcionamento do sistema imune, uma vez que altera a função dos macrófagos, neutrófilos, assim como a dos linfócitos NK (*natural killer*) e do complemento. Seu déficit está associado a disfunção da tireoide. O zinco (Zn) ajuda a manter a integridade de pele e mucosas. Sua deficiência é rara, mas está associada a alopecia, pele seca, perda do paladar e do olfato, diminuição dos níveis de insulina, alterações de conduta, irritabilidade.

► **Indicações.** É indicado no tratamento de acne, eflúvio telógeno, hipogeusia, doença de Hansen e periodontite, e como acelerador do processo de cicatrização em grandes queimaduras.

► **Dose.** A recomendação diária estabelecida para adultos é de 8 mg. A dose máxima permitida sem produzir toxicidade é de 40 mg/dia. Contudo, para indicações específicas são utilizadas outras doses; para acne, por exemplo, são sugeridos 30 a 135 mg/dia. Para degeneração macular associada a envelhecimento, são utilizados 80 mg de Zn associado a 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E e 15 mg de betacarotenos ao dia. Para hipogeusia recomendam-se 25 a 100 mg/dia. Para osteoporose são utilizados 15 mg de Zn combinados com 5 mg de manganês, 1.000 mg de cálcio e 2,5 mg de cobre.

► **Precauções.** O mais importante ao administrar Zn é utilizar a dose adequada. Doses maiores de 450 mg podem causar alterações no ferro circulante. Uma única dose de 10 a 30 g pode ser letal. O uso de Zn por inaladores nasais pode provocar perda do olfato. Em pacientes com HIV/AIDS pode encurtar o ciclo da doença com a conseguinte morte precoce. A administração de Zn em pacientes sob terapia antibiótica com quinolonas e tetraciclina diminui a eficácia dessas substâncias.

L-cistina

É um aminoácido não essencial que se forma por meio da oxidação de cisteínas. O pelo humano contém aproximadamente 5% de cistina na sua composição, e acredita-se que esteja diretamente relacionada com o crescimento normal do pelo. Tem um papel importante na comunicação entre as células do sistema imune. É um dos nutracêuticos mais usados para tratar eflúvio telógeno e como complemento do tratamento de alopecia areata e alopecia androgenética.

► **Indicações.** Alopecia difusa, alopecia areata, alopecia androgenética, alopecia associada ao tabagismo que induz apoptose do bulbo piloso.

► **Dose.** A dose varia de 250 a 1.500 mg, acompanhada com um mínimo de 8 copos de água ao dia para evitar a formação de cálculos renais de cistina. Em alopecia difusa é recomendada uma dose de 500 mg associada a biotina em doses de 2.500 a 3.000 µg ao dia. Em estudos com animais foi comprovado que uma fórmula com 70 mg de L-cistina, 18.000 IE de retinol e 7.000 mg de gelatina por tempo prolongado pode

aumentar os pelos na fase anágena, diminuir a porcentagem de pelos na telôgena e aumentar a densidade pilosa. Em casos de alopecia androgenética recomenda-se administrá-la com betassitosterol 50 mg, 2 vezes/dia e com *saw palmetto* 200 mg, 2 vezes/dia. Em alopecia areata é recomendado combiná-la com 300 µg de biotina ao dia.

► **Precauções.** A cistina é considerada um nutracêutico de muito baixa toxicidade.

Biotina (ou vitamina B₇ ou vitamina H)

É uma vitamina hidrossolúvel que forma parte do complexo B. É necessária para o metabolismo dos aminoácidos e das gorduras, e também para a produção de ácidos graxos e para o crescimento celular. Seu catabolismo costuma estar aumentado em mulheres tabagistas.

► **Indicações.** Alopecia difusa, alopecia androgenética, alopecia areata, poliose, síndrome dos cabelos “impenteáveis”, onicorrexe, onicólise, pustulose palmoplantar, dermatite atópica, dermatite seborreica, queratoderma palmoplantar, artrite reumatoide, lúpus eritematoso discoide crônico.

► **Dose.** A recomendação diária de biotina em adultos é de 30 µg. Contudo para a maioria das patologias em pelos e unhas nas quais se indica, utilizam-se doses de 2.500 a 3.000 µg ao dia.

► **Precauções.** As reações associadas ao uso de biotina são extremamente raras.

Ácidos graxos poli-insaturados

O metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) é especialmente elevado na epiderme, sendo o ácido linoleico o mais abundante na pele. Sua deficiência na dieta está claramente associada a peles secas. Há estudos novos que sugerem o uso de ácido linoleico em crianças com dermatite atópica, não por diminuir a concentração de IgE, mas por reduzir os sintomas em crianças com antecedentes familiares de atopia.

O segundo PUFA mais abundante é o ácido araquidônico, e sabe-se que está ligado às reações inflamatórias mediadas por células em casos de psoríase. O PUFA ômega-3 reduz o risco de fotocarcinogênese, inibindo a produção de prostaglandina 2 e, consequentemente, a fotoimunossupressão.

► **Indicações.** Prevenção e tratamento de dermatite atópica, psoríase, fotoimunoproteção, maior tolerância ao frio em pacientes com síndrome de Raynaud.

► **Dose.** Ácido linoleico: 1 a 2 g ao dia. Ômega-3 em forma de óleo de peixe: 1 a 3 g ao dia.

► **Precauções.** Doses maiores de 3 g estão associadas ao retardo no tempo de coagulação. Altas doses podem alterar a imunidade, portanto, recomenda-se precaução em pacientes com HIV/AIDS e em idosos.

Extrato de erva-de-são-jão

O extrato de erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum*) aumenta a expressão das glicoproteínas P (Pgp) intestinais e pode diminuir a absorção de indinavir e saquinavir em níveis subterapêuticos e inclusive gerar partículas virais resistentes.

Quando usado por 2 semanas, pode diminuir a concentração plasmática de contraceptivos orais, varfarina, ciclosporina, tacrolimo, verapamil. Quercetina, hipericina e kaempferol *in vitro* podem aumentar em 5 a 8 vezes a concentração de ritonavir intracelular.

Tabela 71.1 Exemplo de fórmula sinérgica com antioxidantes e despigmentantes.

Resveratrol	200 mg
Proantocianidinas	24 mg
Betacarotenos	6 mg
Ácido ascórbico	60 mg
Tocoferol	15 UI
Em cápsulas	1/dia

► Conclusão

Os nutracêuticos foram considerados como parte da medicina alternativa por muitos anos. Há tempos, os dermatologistas os indicam como “medicamentos” de origem botânica, uma vez que, embora os mecanismos de ação sejam desconhecidos, sua eficácia é comprovada tanto para tratamento como para prevenção das doenças da pele. A associação de alguns desses compostos pode ser benéfica para a pele e ajudar o dermatologista na sua rotina profissional (Tabela 71.1).

Contudo, a escassez de estudos clínicos que apliquem o método científico ao mundo dos nutracêuticos faz com que médicos desacreditem neles e que os pacientes se automediquem.

Uma dieta saudável, o controle do estresse por meio da atividade física e a suplementação adequada e controlada de nutracêuticos associados a cosméticos são o segredo para que a pele envelheça de modo saudável.

Embora existam diferentes teorias sobre o uso de altas doses de nutracêuticos para uma maior biodisponibilidade, na realidade pode produzir pró-oxidação dos tecidos, impossibilitando sua eficácia, especialmente em doenças crônicas.

As possibilidades de controlar o estresse oxidativo são altas quando são utilizados mais de um antioxidante, vitaminas ou minerais diariamente, em doses próximas às recomendadas. Assim, de maneira sinérgica e nos compartimentos adequados, essas substâncias poderão exercer suas funções de modo pleno e efetivo.

► Bibliografia

- Aruona OI. Nutrition and health aspect of free radicals and antioxidants. *Food Chem Toxicol.* 1994;32:671-83.
- Baumann L. How to prevent photoaging? *J Invest Dermatol.* 2005;125:12-3.
- BCC Research Market Forecasting. Nutraceuticals: global markets and processing technologies [cited July 2011] available from www.bccresearch.com.
- Belcaro G, Cesarone M, Errich B, Di Renzo A, Gross M *et al.* Pycnogenol treatment of acute hemorrhoidal episodes. *Phytother Res.* 2010;24:438-44.
- Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanism of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem.* 2006;6:389-406.
- Bhagavan H, Chopra R. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res.* 2006;40:445-53.
- Bowe W, Logan A. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? *Gut Pathog.* 2011 [published January 2011] from PubMed Central.
- Burke K, Clive J, Combs G, Commisso J, Keen C, Nakamura V *et al.* Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in SKH:z hairless mice. *Nutr Cancer.* 2000;38:87-97.
- Chow H, Cal Y, Alberts D, Hakim I, Dorr R *et al.* Phase I pharmacokinetic study of tea polyphenols following single-dose administration of epigal-

- locatchines gallate and polyphenol E. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:53-8.
- Cornelli U. Antioxidants use in nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27:175-194.
- Cosmetics & Toiletries. Nutricosmetics: feeding the skin [published January 2009] from www.cosmeticsandtoiletries.com.
- D'Agostini F, Fiallo P, Pennissi T, De Flora S. Chemoprevention of smoke induced alopecia in mice by oral administration of L-cystine and vitamin B6. *J Dermatol Sci.* 2007;46:189-98.
- Eberlein-Koning B, Placzek M, Brzybylla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and D- α -tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:45-8.
- Folster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. *Ann Nutr Metab.* 2010;57:16-9.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes.* Washington (DC): National Academy Press; 2002.
- Frost & Sullivan. Nutricosmetics. *Health and Beauty withing and without* [published May 2007] available from www.frost.com.
- Hertel H, Golinick H, Mathies C, Baumann I, Orfanos CE. Low dosage of retinol and L-cystine combination improve alopecia of the diffuse type following long-term oral administration. *Hautarzt.* 1989;40:490-5.
- Jeon H, Kim J, Seo D, Cho S, Lee S. Beneficial effects of dietary epigallocatechin-3-gallate on skin via enhancement of antioxidant capacity in both blood and skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23:283-9.
- John Hopkins Medicine. *Study shows high-dose vitamin E supplements may increase risk of dying.* [published November 2004] from www.hopkins-medicine.org
- Kennedy D, Wightman E, Reay J, Lietz G, Okello E, Wilde E *et al.* Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1590-7.
- Lin J, Lin F, Burch J, Selim MA, Monteiro-Riviere A. Alpha-lipoic acid is ineffective as a topical antioxidants for photoprotection of skin. *J Invest Dermatol.* 2004;1123:996-8.
- McKensie R, Beckett G, McLean S, Arthur J. Differential effects of doses and forms of dietary selenium on immune cell numbers in the skin of ultraviolet irradiated and unirradiated mice. *Biol Trace Elem Res.* 2008;125:255-67.
- Medlineplus. *Betacarotene.* [reviewed July 2011] from www.nlm.nih.gov.
- Meidani M, Lipman RD, Han SN, Wu D, Beharka A, Martin KR *et al.* The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants. *Am NY Acad Sci.* 1998 Nov 20;854:352-6.
- Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:910-8.
- Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Garcia-Caballero T, Bius-Diaz F, Fitzpatrick TB *et al.* Orally administrated Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:41-9.
- Milne G, Musiek ES, Murrow JD. F2-isoprostanes as markers of oxidative stress *in vivo*: an overview. *Biomarkers.* 2005;10:10-23.
- Morganti P. The photoprotective activity of nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27:166-74.
- Nieman D, Henson D, Maxwell K, Williams A. Effects of quercetina and EGCC on mitochondrial biogenesis and immunity. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1467-75.
- Nikolaidis M, Kyparon A, Vrabas I. F2-isoprostane formation, meassurment and interpretation: the role of exercise. *Progr Lip Res.* 2011;50:89-103.
- Obrenovich M, Nair N, Beyaz A, Aliev G, Reddy V. The rol of polyphenolic antioxidants in health, disease, and aging. *Rejuvenation Res.* 2010 [Epub ahead of print] from PubMed.
- Papuchi L, Schiavone N, Witort E. Coenzyme Q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property. *J Biol Chem.* 2003;278:220-28.
- Passi S, De Pita O, Grandinetti M, Simoti C, Littarru GP. The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants increases their levels both in sebum and stratum corneum. *Biofactor.* 2003;18:289.
- Pop E, Fischer L, Coan A, Gitzinger M, Nakamura J, Zeisel S. Effects of a high dose of soy isoflavones on DNA damage, apoptosis and estrogenic outcomes in healthy, postmenopausal women-a phase I clinical trial. *Menopause.* 2008;15:684-92.
- Scheepens A, Tank A, Paxton J. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. *Genes Nutr.* 2010;5:75-87.
- Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol.* 1994;2:122-4.
- Sircar D, Subbaiah P. Isoprostane measurement in plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry with one-step sample preparation. *Clin Chem.* 2007;53:251-8.
- Udompataikul M, Sripiroj P, Palungwachira P. An oral nutraceutical containing antioxidants, minerals and glycosaminoglycans improves skin roughness and fine wrinkles. *Intern J Cosmet Sci.* 2009;31:427-35.
- Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag W, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: New perspective. *J Geront.* 2010; 65A:1028-41.
- Walle T, Hsiek F, DeLegge M, Oatis J, Walle C. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *D M D.* 2004;32:1377-82.
- Wen X, Walle T. Methylated flavonoids have greatly improved intestinal absorption and metabolic stability. *D M D.* 2006; 34:1788-92.
- Williard D, Nwankwo J, Kaduce T, Harmon S, Irons M *et al.* Identification of a fatty acid omega-6 desaturated deficiency in human skin fibroblast. *J Lipid Research.* 2001;42:501-8.
- Ziboh V, Miller C, Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation anti-inflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:3615-65.

Índice Alfabético

A

- Abacate, 657
- Abobrinha, 662
- Abrasivos, 476
- Absorção cutânea, 187, 194
- Açafrão-da-índia, 502
- Açaí, 580
- Acetato de zinco, 359
- Acetil hexapeptídio-3 (Argireline®), 595
- Acetogenina, 346
- Ácido(s)
 - alfalipoico, 580
 - - gravidez, 593
 - - homens, 609
 - ascórbico, 318
 - - pele étnica, 645
 - azelaico, 536
 - - gravidez, 596
 - - olheiras, 581
 - - pele étnica, 646
 - biônicos, 371
 - cítrico, 368
 - clorogênico, 461
 - elágico, 465
 - fenólico, 346
 - ferúlico, 461
 - - área dos olhos, 580
 - fítico, 536
 - glicólico, 367, 538
 - graxos (AG), 30, 329-336
 - - barreira cutânea, 332
 - - cicatrização, 332
 - - eicosanoides, 330
 - - essenciais
 - - - acne, tratamento, 499
 - - - câncer cutâneo, 334
 - - - dermatite atópica, 333
 - - - envelhecimento da pele, 335
 - - - radiação UV, 333
 - - função, 330, 335
 - - insaturados, 330
 - - matéria-prima vegetal, 346
 - - monoinsaturados, 330
 - - ômega-3, 334
 - - pele, 331
 - - poli-insaturados, 330
 - - princípio, ativo, 346
 - psoríase, 553
 - saturados, 330
 - hialurônico, 424
 - - estrias, 523
 - - gravidez, 595
 - - idoso, 633
 - kójico, 536
 - - gravidez, 596
 - - olheiras, 581
 - - pele étnica, 644
 - L-ascórbico, ver Vitamina C
 - láctico, 367, 503
 - lactobiônico, 371, 504
 - láurico, 499
 - linoleico, 499, 550
 - linolênico, 499, 550
 - málico, 367
 - mandélico, 368
 - oleico, 550
 - picolínico, 500
 - pirúvico, 368
 - retinoico, olheiras, 581
 - salicílico, 370
 - - pele oleosa, 661
 - - psoríase, 553
 - tartárico, 367
 - tiodipropiônico (TDPA), 681
 - tioglicólico, 581
 - tranexâmico, 538
 - turmérico, 502
- Acne, 108, 237, 497-507
 - avaliação clínica, 237
 - cosmeceúticos, 498
 - - 2-terc-butil-hidroquinona, 500
 - - açafrão-da-índia, 502
 - - ácido láctico/lactato, 503
 - - ácidos
 - - - lactobiônico, 504
 - - - láurico, 499
 - - - linoleico e linolênico, 499
 - - - picolínico, 500
 - - alfa-hidroxiácidos, 504
 - - Alpinia galanga, 501
 - - antioxidantes, 500
 - - ascorbila fosfato de sódio, 501
 - - bacteriocina, 500
 - - bakuchiol, 502
 - - beta-hidroxiácidos, 504
 - - CBT-SL5, 505
 - - chá preto e verde, 503
 - - compound oldenlandis mixture, 502
 - - dicloridrato de octenidina, 500
 - - Echinacea purpurea, 502
 - - ervas tailandesas, 502
 - - extrato de pinha, 502
 - - extratos botânicos, 500
 - - fulerenos, 505
 - - Garcinia mangostana, 502
 - - gluconolactona, 504
 - - Humulus lupulus, 502
 - - Lappa arctium, 502
 - - limonoides da árvore neem, 501
 - - lipo-hexapeptídio, 500
 - - NB-003, 505
 - - nicotinamida, 505
 - - óleos
 - - - Coleus forskohlii, 501
 - - - essencial de Citrus obovoides, 501
 - - - melaleuca, 501
 - - - Vitex agnus castus, 501
 - - picnogenol, 502
 - - plantas medicinais “jeju”, 503
- queratolíticos, 504
- - resveratrol, 503
- - retinoides, 504
- - Selaginella involvens, 503
- - soforolipídios, 505
- - sulfacetamida, 500
- - taurina bromamina, 500
- - tosilcloramida de sódio, 505
- - triclosana, 500
- - witch hazel, 503
- - zinco, 505
- cosmética, 276
- excreção do sebo, 238
- hidroxiácidos, 372
- lesões, 237
- microscopia confocal, 270
- Acnegênese, 276
- Açoça, 460
- Aconitase, 488
- Activeshine Amazon®, 566
- Activeshine®, 569
- Adapaleno, 311
- gravidez, 594
- Aditivos reológicos, 80
- Adstringentes, 476
- Aerossol, 78, 82
- Afamelanotida, 416
- Agavaceae, 348
- AGE (produtos finais de glicação avançada), 324
 - acúmulo na pele, 325
 - consequências, 325
 - diabetes, 326
 - envelhecimento cutâneo, 325
 - inibição da formação, 326
 - mecanismo de ação, 324
 - metabolismo, 324
- Agentes
 - antimicrobianos, 298
 - calmantes, 654
 - despigmentantes, gravidez, 596
- Água, 79
 - contaminação microbiana, 297
 - termal, 437-441
 - - composição das fontes, 438
 - - efeitos protetores contra a lesão induzida por UVB, 439
 - - propriedades das fontes, 438
 - - - anti-inflamatórias, 439
 - - - anti-inflamatórias em seres humanos, 439
 - - - anticarcinogênicas, 439
 - - - contra radicais livres, 438
 - - - imunomoduladoras, 439
 - - - terapêuticas, 441
- Alantoína, 559, 655
- Albatin®, 538
- Alcaçuz, 645
- Alcaloide, 346
- Alcamida alifática, 346
- Aldenine®, 327, 440
- Alecrim, 340, 345, 347

Alfa-hidroxiácidos, 366, 504

- ácido
- - cítrico, 368
- - glicólico, 367
- - láctico, 367
- - málico, 367
- - mandélico, 368
- - pirúvico, 368
- - tartárico, 367
- estrias, 523
- mecanismo de ação, 369
- MFA (*mixed fruit acid complex*), 368
- preparação das formulações, 370
- Protacid®, 368
- Alfatocoferol, 317
- Alfazema, 347
- Algisium®, 327, 389
- Algowhite®, 538
- Alho, 656
- Alistin®, 327, 466
- Alizarina, 29
- Aloe vera, 466
- região genital, 654
- Aloensina, 536
- Aloesin®, 581
- Alongadores ungueais, efeitos adversos, 546
- Alopecias, 49
- androgenética, 49
- - feminina, 51
- Alpinia galanga, 501
- Alumínio, 360
- Amanduline SG®, 566
- Ameliox, 327
- Aminoácidos, idoso, 636
- Amostragem, 147
- Amstras de tecido, 103
- Análise genética para identificar novos cosmecêuticos, 685
- Andidandruff® Agent Nova, 568
- Androgênios, 28
- Angélica-raiz, 347
- Anisotropia, 232
- Annonaceae, 348
- Anti-inflamatórios
- águas termais, 439
- naturais, 559
- plantas, 655
- Antibacterianos sintéticos, 500
- Anticarcinogênicos, efeitos da água termal, 439
- Antienvhecimento, produtos, 227
- avaliação clínica, 228
- espessura da pele, 232
- macroestrutura da pele, 228
- métodos ópticos, 228
- microestrutura da pele, 228
- morfologia da pele, 228
- pigmentação relacionada com a idade, 232
- plantas, 351
- profilometria, 228
- proliferação celular, 232
- viscoelasticidade da pele, 230
- Antiglicantes, 323-328
- conexão entre inflamação, açúcar e envelhecimento, 328
- estresse oxidativo e proteínas, 326
- processo de glicosilação não enzimática, 324
- produtos finais de glicação (AGE)
- - avançada, 324, 326
- - diabetes, 326
- - envelhecimento cutâneo, 325
- - inibição da formação, 326
- Antimicrobianos, 656

Antioncogênicos, 451-469

- Alistin®, 466
- aloe vera, 466
- coenzima Q10, 467
- compostos fenólicos, 459
- - açoça, 460
- - assa-fétida, 460
- - chás verde e preto, 460
- - Coffeeberry®, 461
- - curcumina, 461
- - extrato de romã, 464
- - gengibre, 463
- - genisteína, 463
- - óleo de oliva, 463
- - picnogenol, 464
- - resveratrol, 465
- - *Salix caprea*, 465
- - silimarina, 465
- - tanaceto, 462
- - *Vitis vinifera*, 466
- ectoína, 467
- glucarato de cálcio, 468
- lupeol, 468
- mulberry, 468
- nicotinamida, 459
- sulforofano, 469
- vitamina
- - A, 454
- - C, 457
- - D, 458
- - E, 458
- Antioxidantes, 315-321
- ácidos
- - alfalipoico, 699
- - graxos poli-insaturados, 700
- acne, 500
- betacaroteno, 696
- biotina, 700
- carcinogênese, 452
- chá verde, 319
- coenzima Q10 (ubiquinona), 318, 698
- *Coffea arabica* e *CoffeBerry*®, 320
- curcumina, 318
- dermatite, 279
- epigallocatequina 3-galato (ECGC), 697
- extrato de erva-de-são-joão, 700
- genisteína, 320
- gravidez, 592
- hidrossolúveis, 318
- homens, 606
- idebenona, 318
- isoflavona de soja, 697
- L-cistina, 699
- licopeno, 318
- lipossolúveis, 317
- melatonina, 698
- niacinamida, 320
- picnogenol, 320, 698
- polifenóis, 696
- *Polipodium leucotomas*, 320, 698
- prevenção do envelhecimento, 317
- probióticos, 698
- radiação ultravioleta, 416
- resveratrol, 320, 697
- romã, 320
- selênio, 320, 699
- silimarina, 320
- vitamina
- - C, 318, 696
- - E, 317, 695
- zinco, 699
- Antiperspirante, homens, 613

Antipollon HT®, 539

- Antipruríticos, 657
- Antipsoriáticos, 657
- Antisseborreicos, 662
- Antraquinona, 346, 423
- Aparelho ungueal, 54
- base anatômica da unha, 54
- envelhecimento, 54
- lâmina ungueal, composição química, 54
- Apiaceae, família, 348
- Aqua Licorice®, 581
- AquaFlux®, 226
- Aquaporinas, 377
- AQP3, 377
- Arbutin, 536
- gravidez, 596
- pele étnica, 645
- Argireline®, 400, 402
- Armoracia rusticana*, 22
- Arnica, 345
- região genital, 656
- Aromatase, 29
- Arsênio, 362
- Artocarpus incisa*, 29
- Ascorbila fosfato de sódio, 501
- Asiaticoside, 424
- área dos olhos, 580
- Assa-fétida, 460
- Asteraceae, família, 348
- Ativos antimetaloproteinase, 488
- Atrofia cutânea, 657
- Auxina tricógena, 568, 570
- Avaliação de segurança *in vivo* em cosmecêuticos, 207-211
- ingrediente, 208
- - eficácia, 213
- produto acabado, 209
- testes
- - avaliação de irritabilidade em voluntários humanos, 209
- - comedogenicidade em humanos, 211
- - ensaios clínicos em humanos, 209
- - fotoirritação em humanos, 211
- - fotossensibilização em humanos, 211
- - *in vivo* em animais, 209
- - potencial de sensibilização em voluntários humanos, 210
- - regulamentação, 211
- Aveia, região genital, 655
- Avon, 8
- Aziloglicina, 387

B

- Babosa, 340, 345
- Bacteriocina (CBT-SL5), 500
- Bakuchiol, 502
- Balistometria, 232
- Bálsamo, 347
- Baobá, 345
- Barbear, 603, 611
- creme, 612
- espuma, 612
- gel, 612
- óleos, 612
- produtos pós-barba, 612
- Barreira cutânea, 21-24
- ácidos graxos, 332
- antimicrobiana, 24
- dermatite atópica, 512
- função, 225
- idoso, 620, 633

- integridade, mecanismos fisiológicos, 376
- lamelas intercelulares, 23
- lipídios do estrato córneo, 22
- perspectiva histórica, 22
- reparo e umidificação, 224
- - avaliação clínica, 224
- - capacidade de controle da água, 226
- - condutividade térmica da pele, 225
- - descamação, 226
- - propriedades elétricas da pele, 224
- Baunilha, 345
- Beiersdorf®, 8
- Belides, 536
- olheiras, 581
- Beracare®, 568
- Bergamota, 347
- Besil, 573
- Beta-hidroxiácidos, 504
- Betacaroteno, 311, 454
- Betúlia, 347
- Biocálcio, 389
- Bioeletricidade, 362
- Bioenergyzer®, 570
- Bioex®, 566, 568, 570
- Bioextender®, 571
- Bioinformática, 103
- Biominerals® Coper, 570
- Biossíntese vegetal, 341
- Biotecnologia, 60
- Biotina, 569
- Bisabolol, 559
- Blefarite não infecciosa, águas termais, 441
- Bombas iônicas, 376
- Boronia, 347
- Boswellia serrata*, 662
- Botox®, 402
- Bromelina, 486
- Bulge*, 48, 56
- Burserace, família, 348
- Butilenoglicol, 279

C

- Cabelos, 48, 566-575
- ativos cosmeceuticos, 566
- - anti-inflamatório, 570
- - ant queda, 570
- - antisseborreicos, 568
- - antissépticos, 570
- - efeitos
- - - *build-up*, 573
- - - tonalizante, 574
- - fatores de crescimento, 574
- - fortalecedores, 571
- - fotoprotetores capilares, 573
- - hidratantes, 566
- - térmicos, 569
- brancos, 52
- ciclo capilar, 49
- crescimento do fio, 220
- envelhecimento, 52
- homens, produtos, 613
- propriedades físicas, 49
- queda/alopecias, 49
- xampus, 478
- - apresentação, 480
- - condicionantes, 479
- - ingredientes, 479
- - surfactantes, 478
- Cacau, 345
- Caesalpiniaceae, família, 348
- Cafeína, 460, 610

- Calêndula, 340
- Camomila, 340, 344, 347, 662
- Câncer cutâneo
- ácidos graxos, 334
- prevenção, 454
- proteção, 454
- risco de indução ao longo da vida, 179
- Canela, 347
- Cânfora, 347
- Capacitância da pele, 225
- Capigen®, 569
- Capilectine®, 571
- Capim-limão, 345, 347
- Capsaicina, 657
- Carcinina, 580
- Carcinogênese, 197
- ciclo de vida celular, 452
- Carcinogenicidade, 197
- Cardamomo, 345
- Cardo-mariano, 465
- Cartiplex, 571
- Carvalho, 662
- Castanha-do-pará, 345
- Catalase, 485
- Categorias de risco (FDA), 592
- CBT-SL5, 505
- Células
- Langerhans, 30
- Merkel, 30
- tronco, 491-493
- - envelhecimento, 492
- - epidérmicas, 492
- - mesenquimais, 492
- - tratamentos cutâneos, 493
- Celulite, 232, 527-530
- avaliação clínica, 233
- espessura do tecido adiposo subcutâneo e da superfície da junção dermo-hipodérmica, 233
- microcirculação cutânea, 233
- temperatura da pele, 233
- topografia da pele, 234
- tratamento
- - combinado, 530
- - tópico, 528
- Centella asiatica*, 340, 345, 424, 529
- estrias, 523
- - gravidez, 594
- Ceramida, 30, 332, 566
- Ceraphyl®, 570
- Ceras vegetais, 351, 353
- Chá
- preto, 460
- - acne, 503
- verde, 319, 340, 662
- - acne, 503
- - área dos olhos, 580
- - idoso, 636
- Chanel, 8
- Chemypoteine® wheat, 572
- Cheonyahagyul, 501
- Christian Dior®, 8
- Chumbo, 361
- Cicatrização, 35
- ácidos graxos, 332
- águas termais, 441
- envelhecimento, 407
- fatores de crescimento, 406
- processo, 548
- Ciclo
- capilar (fases), 49
- - anágena, 49
- - catágena, 49

- - exógena, 49
- - kenógena, 49
- - telógena, 49
- vida celular, 452
- Cinderela, efeito, 398
- Cinetina, 610
- Citronela, 347
- Citrus*
- *natsudaiddai*, 501
- *obovoides*, 501
- Clareadores da pele, 643
- ácido
- - ascórbico, 645
- - azelaico, 646
- - kójico, 644
- alcaçuz, 645
- arbutin, 645
- hidroquinona, 643
- N-acetilglicosamina, 647
- niacinamida, 647
- retinoides, 646
- soja, 645
- Cloreto de zinco, 359
- Clorexidina, 274
- Clorofilas, 348
- Cobre, 359
- gravidez, 594
- região genital, 654
- Coco, 345
- Coentro, 347
- Coenzima Q10 (ubiquinona), 318, 425, 467
- área dos olhos, 580
- gravidez, 594
- homens, 608
- rugas, 648
- CoffeBerry®, 320, 461
- área dos olhos, 580
- CoffeeSkin®, 327
- Colágeno, 31, 214, 217, 422
- classificação, 398
- Colesterol, 30, 330
- Coloração da pele, 35, 219
- Colorimetria, 229, 237, 250
- Combars, 515
- Comedogênese, 276
- Comedogenicidade em humanos, 211
- microscopia confocal, 270
- Commiphoroline®, 425
- Complex OP®, 566
- Complexo biovegetal, 574
- Compostos
- fenólicos, 459
- - açoça, 460
- - assa-fétida, 460
- - chás verde e preto, 460
- - CoffeBerry®, 461
- - curcumina, 461
- - extrato de romã, 464
- - gengibre, 463
- - genisteína, 463
- - óleo de oliva, 463
- - picnogenol, 464
- - resveratrol, 465
- - *Salix caprea*, 465
- - silimarina, 465
- - tanaceto, 462
- - *Vitis vinifera*, 466
- miorrelaxantes, 402
- - Argireline®, 402
- - toxina botulínica tópica, 402
- tensores e firmadores, 398
- - Deanol®, 399

- extrato hidrolisado da soja, 399
- L-fucose, 399
- L-rhamnose, 399
- peptídios, 399
- polissacarídeo e goma acácia, 399
- proteínas
 - *Psium sativum*, 399
 - semente do trigo, 398
 - trigo, 399
- secreção natural do *Cryptomphalus aspersa*, 401
- tetra-hidroxipropil etilenodiamina, 400
- Compound oldenlandis mixture*, 502
- Concentrated prodhyhair®, 570
- Condutividade térmica da pele, 225
- Conjuntiva
 - corrosão, 190
 - irritação, 187, 189
- Conservação de produtos, 298
- Conservantes, 80
 - dermatite, 278
 - substâncias, 300
- Contaminação microbiana, 296
 - consequências, 298
 - fontes, 296
 - água, 297
 - ambiente, 297
 - matérias-primas, 297
 - profissionais envolvidos, 297
 - limites, 297
- Contas de polímeros absorventes, 662
- Copaíba, 344
- Corantes, 80, 350
- Corneometer®, 225
- Corrosão
 - conjuntiva, 187, 189
 - derme, 188
 - pele, 187
- Cosmecêutico, 3
 - aspectos reguladores, 13
 - benefícios clínicos, métodos de avaliação *in vivo*, 223-240
 - filtros solares, 234
 - produtos
 - antienvhecimento, 227
 - redução da camada de gordura subcutânea e lipoesultura, 232
 - reparo e umidificação da barreira cutânea, 224
 - tratamento da acne, 237
 - botânicos, 339-354
 - biossíntese vegetal, 341
 - conceito, 341
 - econômica, 344
 - estruturas secretoras, 342
 - ingredientes vegetais, 345
 - matéria-prima vegetal, 343
 - produtos orgânicos, 353
 - taxonomia de plantas cosméticas e cosmecêuticas, 344
 - valorização dos produtos naturais, 340
- comprovação científica, 5
- definição, 4
- desenvolvimento, 60
- eficácia, 60
- fases do desenvolvimento de produtos, 90
- futuro, 679-689
- homens, 600
- acondicionamento, 613
- comercialização, 613
- ingredientes ativos comuns, 600
- propriedades dos veículos, 610
- tendências futuras, 615

- impacto científico das publicações, 127
- cálculo, 128
- dermatologia, 128
- *Journal Citation Reports*, 128
- produção científica de cosmecêuticos, 128
- interações moleculares, 107
- matérias-primas, 90
- mecanismos de ação, 4
- mercado internacional, 7-12
- microabrasivos, 386-390
- Algisium C2®, 389
- Aziloglicina, 387
- Biocálcio, 389
- Elastocell®, 386
- Farmal® Fiber T1, 386
- Glyco Repair®, 389
- Lanablue®, 387
- N-Acetil-glucosamina (NAG), 388
- Perfection Peptide P3®, 387
- Pro-collasyl®, 389
- Pumpkin enzyme®, 388
- Renew zyme®, 388
- Revinage, 388
- Structurine®, 388
- Vit-A-Like®, 388
- Vitinoxine®, 388
- *Walnut shell powder*, 386
- novas matérias-primas, 60
- novos, 681
- perigos associados ao uso, 170
 - identificação, 171
- prática dermatológica, 11
- reações adversas, 273-283
 - acne cosmética, 276
 - alterações da pigmentação, 276
 - dermatites
 - alérgica de contato, 278
 - fotoalérgica de contato, 281
 - irritativa, 275
 - ocupacionais, 281
 - diagnóstico, 282
 - epidemiologia, 274
 - tipos principais, 275
- urticária de contato, 277
- região genital, 653
- riscos associados ao uso, 170
- toxicologia, 169-183
- volumizador e preenchedor, 423
- Cosméticos, 90
 - camuflagem, 667
 - capilares, dermatite, 280
 - corretivos, 668
 - higiene, 667
 - perigos associados ao uso, 170
 - identificação, 171
 - protetores, 667
 - riscos associados ao uso, 170
 - tonificantes, 667
 - ungueais, dermatite, 280
- Cosmetologia, 68
- Cosmetovigilância dos produtos em comercialização, 285-293
 - componentes do sistema, 290
 - consumo, 288
 - contaminação microbiana, 302
 - estabelecimento donexo causal, 292
 - estrutura do sistema, 290
 - histórico, 288
 - parecer, 292
 - particularidades do produto, 287
 - sistema de farmacovigilância, diferenças, 290
- Costaceae, família, 348

- Cravo, 344, 347
- Cremes, 80
 - barbear, 612
 - limpeza, 476
- Crianças, pele, 268, 586
 - dermatite, 587
 - fotoproteção, 587, 588
 - miliária, 587
 - pitiríase alba, 588
 - queimadura solar, 588
 - rosácea, 555
- Cristais líquidos, 87
- Crodasorb, 573
- Cryptomphalus aspersa*, 401
- Cupressaceae, família, 348
- Cupuaçu, 345
- Curcumina, 29, 318, 461
- Cutícula, removedores, 543
- Cutometer®, 232
- Cynara scolymus*, 529
- Cyperaceae, família, 348
- Cytormon®, 569

D

- D-Squame®, 226
- Dano, 208
- Deanol, 399
- Deepaline® PVB, 595
- Deoxyarbutin*, gravidez, 596
- Dermaflex®, 232
- Dermal Torque Meter®, 230
- Dermatite
 - alérgica de contato, 277
 - antioxidantes, 279
 - conservantes, 278
 - cosméticos
 - capilares, 280
 - ungueais, 280
 - géis de limpeza, 279
 - perfumes, 277
 - xampus, 279
- atópica, 108, 511-517
- ácidos graxos, 333
- alterações genéticas, 514
- ativação de proteases, 513
- atividade enzimática e PAR-2, 513
- barreira cutânea, 512
- crianças, 587
- hidratação, 378
- hidratantes, 516
- higienizadores, 514
- limpadores, 514
- limpeza, 477
- lipídios intercelulares, 513
- níveis reduzidos de NMF, 513
- pH, importância, 512
- contato, 281
- limpeza, 477
- fotoalérgica de contato, 281
- fraldas, 587
- irritativas, 275
- seborreica, 109
- infância, 588
- limpeza, 478
- recém-nascido, 587
- Dermatologia, 68
- Derme, 31
 - corrosão, 188
 - diferenças entre os sexos, 32
 - fibras colágenas, 32
 - folículos pilosos, 34

- - glândulas
 - - - sebáceas, 33
 - - - sudoríparas, 33
 - idoso, 624
 - irritação, 188
 - matriz extracelular, avaliação, 217
 - - colágeno, 217
 - - fibras elásticas, 218
 - - MMP, 218
 - sensibilização, 191
 - Dermoabrasão, 407
 - Descamação da pele, 226, 386
 - Desodorante, homens, 613
 - Despigmentação cutânea, 219
 - atividade da tirosinase por método bioquímico, 219
 - gravidez, 596
 - melasma, 534
 - - ácido
 - - - azelaico, 536
 - - - fítico, 536
 - - - glicólico, 538
 - - - kójico, 536
 - - - tranexâmico, 538
 - - albatin®, 538
 - - aloensina, 536
 - - antipollon HT®, 539
 - - arbutin, 536
 - - belides, 536
 - - emblica, 536
 - - extrato
 - - - *Ascophyllum nodosum*, 538
 - - - *Citrus medica limonum*, 537
 - - - *Licorice*, 536
 - - *Helix aspersa* Müller, 537
 - - hidroquinona, 534
 - - idebenona, 539
 - - lumixyl®, 539
 - - melanozima, 539
 - - melatonina, 537
 - - mequinol, 539
 - - metimazol, 539
 - - nano white®, 539
 - - niacinamida, 537
 - - *Paper mulberry*, 537
 - - retinoides, 535
 - - rucinol, 539
 - - skin whitening complex®, 538
 - - soja, 538
 - - undecilenoil fenilalanina, 539
 - - vitamina C, 538
 - - whiteness®, 538
 - modelo 3D (epiderme equivalente), 219
 - pele sensível, 669
 - produção da melanina em monocultura celular, 219
 - DGE, 105
 - Diabetes e produtos finais da glicação avançada, 326
 - Diagnóstico, 144
 - Dicloridrato de octenidina, 500
 - Dieta do Mediterrâneo, 464
 - Dimetilaminoetanol, 425
 - Dióxido de titânio, 414
 - Dioxifenilalanina, 219
 - DNA, danos, 452
 - enzimas de reparo, 487
 - Doenças
 - curso clínico e histórico, 148
 - distribuição por tempo, lugar e pessoa, 147
 - prevenção, 150
 - DPM (dispositivo Nova Dermal Phase Meter®), 225
 - Dragosine®, 327
 - Dulcamara, 662
- ## E
-
- Easylift, 399
 - ECHA, 173
 - Echinacea purpurea*, 502
 - Ecogenicidade dérmica, 250
 - Ectoína, 467
 - Efeitos tóxicos
 - sistêmicos, 187, 194
 - - agudos, 194
 - - carcinogenicidade, 197
 - - doses repetitivas, 199
 - - genotoxicidade/mutagenicidade, 196
 - - reprodução e desenvolvimento, 198
 - - toxicocinética e metabolismo, 195
 - tópicos, 187, 188
 - - absorção/penetração na derme, 194
 - - induzidos pela radiação UV, 193
 - - irritação e corrosão
 - - - conjuntivais, 189
 - - - derme, 188
 - - sensibilização da derme, 191
 - Eflúvio telógeno, 51
 - Eicosanoides, 453
 - Elasticidade da pele, 230
 - Elastina, 218
 - Elastocell®, 386
 - Elizabeth Arden, 8
 - Ellure®, 539
 - Embalagens, 68, 673-678
 - contato com o ar, 676
 - enfoques, 674
 - importância, 674
 - materiais, 674
 - reciclagem, 677
 - redução de uso de conservantes, 676
 - uso educado, 676
 - Emblica, 536
 - olheiras, 581
 - Emolientes, 80, 668
 - Emulsão, 69, 78
 - múltipla, 87
 - Emulsionante, 69
 - Encapsulação e sistemas de *delivery*, 63
 - Encurtamento dos telômeros e envelhecimento, 55
 - Endro, 347
 - Energilium®, 572
 - Enrijecedores de unhas, efeitos adversos, 545
 - Ensaio
 - clínicos em humanos, 209
 - EpiDerm®, 188
 - EPISKIN®, 188
 - Het-CAM, 191
 - linfonodo local murino, 192
 - Envelhecimento cutâneo, 39-44
 - alterações na pele, 422
 - aminoácidos, 636
 - avaliação clínica, 216, 228
 - capilar, 56
 - chá verde, 636
 - cicatrização, 407
 - efeito do meio ambiente, 100
 - encurtamento dos telômeros, 55
 - extrínseco, 41
 - - fotoenvelhecimento, 42
 - - histologia, 42
 - - poluição ambiental, 44
 - - tabagismo, 43
 - fatores de crescimento, 406, 636
 - fotoproteção, 636
 - histologia, 422
 - intrínseco ou cronológico, 41, 578
 - isoflavonas, 637
 - microscopia confocal, 268
 - polifenóis, 636
 - processos, 406
 - prevenção com antioxidantes, 317
 - produtos
 - - antienvelhecimento, 227
 - - finais de glicação, 325
 - resveratrol, 636
 - retinoides, 634
 - silibina, 636
 - tabagismo, 578
 - vitaminas, 634
 - ungueal, 54, 56
 - Enxofre, 662
 - Enzimas cosmeceúticas, 483-489
 - antioxidantes, 452
 - inibidores de metaloproteinase, 488
 - metaloproteica, 488
 - oxidoredutases, 484
 - proteolíticas, 485
 - reparo do DNA, 487
 - transcriptase reversa, 488
 - Epidemiologia, 144
 - Epiderme, 29
 - anatomia, 29
 - diferenças entre os sexos, 30
 - fisiologia, 29
 - idoso, 622
 - Eponíquio, 54
 - Equinácea, 656
 - Equisetum arvense*, 657
 - Erva-doce, 656
 - Ervas tailandesas, 502
 - Esfoliantes, 476
 - homens, 613
 - pele oleosa, 663
 - Esfregação, pele masculina, 613
 - Esmaltes, 280, 542
 - adesivos, 543
 - efeitos adversos, 544
 - enrijecedores e fortalecedores, 542
 - hidrossolúveis, 543
 - removedores, 543
 - Espécies vegetais, 342
 - Espectrofotometria de refletância, 229
 - Espectroscopia de fluorescência, 229
 - Espessantes, 80
 - Espessura da pele (ultrassonografia), 229, 232
 - Espuma de barbear, 612
 - Essências, 80
 - Estabilidade
 - genômica, 452
 - produtos, 92
 - - avaliação, 92
 - - - físico-química, 93
 - - - organoléptica, 93
 - - determinação da concentração de substâncias ativas, 94
 - - testes, 93
 - Estatística clínica, 153
 - análise de dados, 155
 - descrição do dados, 155
 - erro aleatório *versus* erro sistemático, 154
 - risco, probabilidades e números, 155
 - significância, 153

- tabela de frequências, 155
- - *bloxplot*, 158
- - diagrama
- - - circular, 156
- - - dispersão, 158
- - gráfico
- - - barras, 156
- - - ogiva, 158
- - gráfico de linha ou sequência, 158
- - histograma, 156
- - medidas
- - - dispersão, 157
- - - posição, 156
- - polígono de frequências, 158
- testes, 154
- tipos de variáveis, 155
- Estee Lauder, 8
- Esteróide, 346
- Estilbeno, 346
- Estilo de vida, mudança, 152
- Estoraque, 344
- Estresse oxidativo, 694
- pele, 695
- proteínas, 326
- Estrias de distensão, 519-525
- bases fisiológicas e histológicas, 520
- cosmecêuticos, 522
- - ácido hialurônico, 523
- - alfa-hidroxiácidos, 523
- - *Centella asiatica*, 523
- - extrato de trigo, 524
- - hidratantes, 522
- - tretinoína, 523
- manifestações clínicas, 520
- microscopia confocal, 270
- Estrogênios, 28
- Estrôncio, 361
- região genital, 654
- Estudos sobre cosmecêuticos, metodologia científica, 131-141
- anexos e apêndices, elaboração, 139
- apresentação dos resultados, 138
- aspectos éticos, 132
- causalidade, 132
- discussão dos dados, 138
- epidemiologia descritiva, 133
- formulação da pergunta, 132
- levantamento da bibliografia, 137
- lógica, raciocínios dedutivo e indutivo e os argumentos, 140
- medicina baseada em evidências, 134
- metanálise, 135
- método de investigação, escolha, 138
- método qualitativo de pesquisa, 139
- objetivos, estabelecimento, 138
- pesquisa participativa, 141
- preparação das conclusões, 139
- referências bibliográficas, 139
- revisão sistemática, 134
- técnica de análise, escolha, 138
- Etilenodiamina, 279
- Eucalipto, 347
- Eucalipto-das-neves, 656
- Euconommmia ulmoides oliver*, 657
- Evaporimeter®, 226
- Exposição
- aceitável a alergênicos (AEL), 177
- diária a produtos cosméticos, 176
- nível (consumidor), 177
- sistêmica, dose, 176
- Expressão gênica da pele, 41, 97-104
- desafios técnicos, 103

- envelhecimento e efeito do meio ambiente, 100
- *microarrays*, 98, 103
- perfil, fundamentos, 98
- pesquisa, 99
- Extratos
- *Ascophyllum nodosum*, 538
- botânico, 425
- - acne, 500
- camada interna da castanha, 423
- cebola, 549
- células-tronco vegetais, 493
- *Citrus medica limonum*, 537
- hibisco rico em aminoácidos, 426
- hidrolisado da soja, 399
- hidrolisado de hibiscus esculentus, 595
- *licorice*, 536
- pinha, 502
- romã, 464
- sementes de *Artocarpus heterophyllus*, 538
- trigo, estrias, 524
- vegetais, obtenção, 60

F

- Fagarsterol, 468
- Farmacodinâmica dos retinoides, 308
- Farmacovigilância, 289, 290
- Farmal® Fiber T1, 386
- Fatores
- crescimento, 405-411
- - adjuvantes de procedimentos, 409
- - endotélio vascular, 575
- - envelhecimento e cicatrização, 407
- - fibroblástico, 575
- - gravidez, 594
- - idoso, 636
- - insulínico, 575
- - mecanismo de ação proposto para tratamento tópico, 409
- - processo de cicatrização, 406
- - reversão do fotoenvelhecimento, 408
- - riscos associados, 410
- - tendências futuras, 410
- - tratamento da pele fotoenvelhecida, 407
- - volumizador e preenchedor, 423
- hidratante natural, 23, 227
- proteção solar (FPS), 234
- risco, 148
- segurança para sensibilização, 178
- Fenilpropanoide, 346
- Ferro, 360
- Feverfew®, 462
- Fibras
- capilar, ação dos raios UV, 53
- colágenas, 32
- elásticas, 214, 218
- Fibroblastos, 422
- fetais, 409
- Fibronectina, 218
- Ficha de segurança de produtos químicos (FISPQ), 173
- avaliação da exposição ao perigo, 175
- identificação de perigos, 174
- Figo-chumbo, 655
- Filtros solares, 84, 234, 413-419
- análogo do hormônio estimulantes de melanócitos-alfa, 416
- antioxidantes, 416
- concentrações máximas, 414
- efeitos estrogênicos, 416
- espectro de absorbância, 235
- fotoestabilidade, 236
- homens, 604
- medida do eritema e da pigmentação, 236
- nanopartículas, 417
- proteção contra radiação UVB e UVA, 234
- resistência à água, 236
- retinil palmitato, 417
- vitamina D, 415
- Fio de cabelo, crescimento, 220
- Firmadores cutâneos, 399
- extrato hidrolisado de soja, 399
- L-fucose, 399
- L-rhamnose, 399
- Fitocosmética, 341
- Fitoesfingosina, 503
- Fitol, 681
- Flacidez da pele, 398
- Flashes*, tipos, 245
- Flavonol, 346
- Flavonona, 346
- Fluorescência do triptofano, 232
- Folículos pilosos, 34, 48
- ação dos raios UV na fibra capilar, 53
- cabelos brancos, 52
- ciclo capilar, 49
- envelhecimento dos cabelos, 52
- haste capilar, 48
- melanogênese, 52
- propriedades físicas do cabelo, 49
- queda de cabelo e alopecias, 49
- Follicusan®, 569, 570
- Formaldeído, 279
- Formas farmacêuticas de uso tópico, 78
- Formulações cosméticas e cosmecêuticas, 69
- aditivos reológicos, 80
- aerossóis, 82
- água, 73, 79
- álcool etílico, 73
- aspectos químicos e avaliação da estabilidade, 72
- conservante, 73, 80
- corante, 73, 80
- cremes, 80
- eficácia, 83
- emolientes, 80
- espessantes, 73, 80
- essências, 80
- estabilidade
- - física, 70
- - química e prazo de validade, 74
- fotoprotetoras, 84
- fragrância, 73
- géis, 81
- incompatibilidades, 83
- ingredientes, 79
- loções tônicas, 82
- matéria graxa, 73
- pele
- - interações, 82
- - sensível, 121
- pigmentos, 80
- pomadas, 82
- segurança, 83
- sensorial, 72, 84
- surfactantes, 79
- tensoativo, 73
- textura, determinação, 72
- umectante, 73, 79
- xampu, 82
- Fotoalergia, 193
- Fotoenvelhecimento, 32, 216, 227
- abordagem, 578
- hidroxiácidos, 372
- mecanismo, 42

- reversão, fatores de crescimento, 408
- tecido conectivo, 42
- tratamento da pele, fatores de crescimento, 407
- Fotoestabilidade dos filtros solares, 236
- Fotogenotoxicidade, 193
- Fotografia digital, 244
- aspectos tecnológicos, 246
- equipamento fotográfico, 244
- técnica, 246
- tridimensional, 247
- Fotoirritação, testes, 211
- Fotoliase, 487
- Fotoprodutos, 464
- Fotoproteção, 414
- capilar, 573
- crianças, 588
- filtro solar, 414
- gravidez, 595
- idoso, 632, 636
- infância, 587
- nanocosméticos, 431
- olhos, 578
- vestuário, 417
- vidro, 418
- Fotosensibilização, testes, 211
- Frankincense, 347
- Frequência, 146
- Fulerenos, 429
- acne, 505
- Furfuriladenina, 610

G

- Galatos, 279
- Garcinia mangostana, 502
- Gaultéria, 347
- Géis/gel, 78, 81
- barbear, 612
- limpeza, dermatite, 279
- silicone, 550
- Gengibre, 344, 345, 347, 463
- Genisteína, 320, 463, 608
- Genitália, dermatoses, 652
- Genômica da pele, 97-104
- Genotoxicidade, 187, 196
- Geraniaceae, família, 348
- Gerânio, 347
- Gestão de risco, 181
- Geumgamja*, 501
- GHS, 173
- Ginkgo biloba*, 344, 529
- Ginseng, 345
- Glabridina, 536
- Glândulas
- apócrinas, 32
- sebáceas, 32, 33
- - idoso, 625
- sudoríparas, 32, 33
- Glicina, 218
- Glicolipídios, 330
- Glicosaminoglicanas (GAG), 422
- Glicose, 324
- Glucarato de cálcio, 468
- Gluconolactona, 371, 504
- Glycine max*, 657
- Glyco Repair®, 389
- Gravidez, 591-597
- assuntos negligenciados no segmento de cosméticos, 596
- categorias cosméticas, 592
- - agentes despigmentantes, 596
- - antioxidantes, 592

- - fotoprotetores, 595
- - hidratantes, 596
- - inibidores da neurotransmissão, 595
- - preenchedores dérmicos, 595
- - reguladores celulares, 594
- Guinot®, 8

H

- H-VIT®, 572
- Hair active®, 571
- Hairfit Keratin plus®, 571
- Hamamélis, 340, 655
- pele oleosa, 662
- Haste capilar, 48
- Hedera helix*, 529
- Heliodermatite, 624
- Helix aspersa* Müller, 537
- Helycrisum, 347
- Henna, 340, 345
- Hibiscus*, 657
- Hidratação da pele, 224
- avaliação, 224, 225, 227
- condutividade térmica da pele, 225
- dermatite atópica, 378, 516
- descamação, 226
- estrias, 522
- gravidez, 596
- idoso, 632
- oleosa, 661
- propriedades elétricas da pele, 224
- psoríase, 378, 552
- ressecamento da pele (capacidade de controle da água), 226
- TEWL, 225
- unhas, 543
- - efeitos adversos, 546
- xerose cutânea, 378
- Hidratantes, 375-381
- agentes mais usados, 379
- atuação biomolecular, 381
- classificação, 35
- composição do fator de hidratação natural, 376
- emolientes, 380
- novas categorias, 380
- oclusivos, 379
- reparadores proteicos, 381
- restauradores de barreira, 381
- umectantes, 380
- Hidroquinona, 534
- gravidez, 596
- olheiras, 581
- pele étnica, 643
- Hidroxiácidos, 365-373, 606
- ácido
- - cítrico, 366, 368
- - glicólico, 366, 367
- - láctico, 366, 367
- - lactobiônico, 366, 371
- - málico, 366, 367
- - mandélico, 366, 368
- - pirúvico, 366, 368
- - salicílico, 366, 370
- - tartárico, 366, 367
- alfa-hidroxiácidos, 366
- - mecanismo de ação, 369
- - preparação das formulações, 370
- - tipos, 367
- beta-hidroxiácidos, 370
- biônicos, 371
- gluconolactona, 366, 371
- indicações clínicas, 372

- lactato de amônio, 366
- MFA complex®, 366, 368
- pele oleosa, 662
- poli-hidroxiácidos, 370
- protacid®, 366, 368
- psoríase, 553
- Hidroxiprolina, 218
- Higienizadores na dermatite atópica, 514
- classificação, 515
- fatores que influenciam a suavidade, 515
- *lipid-free*, 515
- pH, 515
- surfactantes, 515
- *syndet*, 515
- Hiperpigmentação da pele, 9
- Hiperqueratinização, 372
- Hipoderme, 34
- Hiponíquio, 54
- Histomorfometria, 253
- Homens (pele masculina), 27, 599-616
- acondicionamento e estratégias de comercialização de cosméticos, 613
- barbear, 603
- derme, 32
- epiderme, 30
- fibras colágenas, 32
- folículos pilosos, 34
- glândulas
- - sebáceas, 33
- - sudoríparas, 33
- hipoderme, 34
- ingredientes ativos comuns, 600
- limpeza, 602
- mercado masculino, 11
- origem das diferenças, 600
- propriedades do veículo dos cosméticos, 610
- - desodorantes e antiperspirante, 613
- - esfregação e agentes esfoliantes, 613
- - pós-barba, 612
- - produtos de limpeza, 611
- - produtos para barbear, 611
- - umectantes, 610
- - umectantes corporais, 613
- - xampu, 613
- proteção, 604
- tendências futuras dos cosméticos, 615
- tratamento, 606
- - ácido alfaipoico, 609
- - antioxidantes, 606
- - cafeína, 609
- - cinetina, 610
- - furfuriladenina, 610
- - genisteína, 608
- - hidroxiácidos, 606
- - picnogenol, 610
- - retinoides, 606
- - romã, 610
- - selênio, 607
- - silimarina, 610
- - ubiquinona, 608
- - vitaminas, 607, 609
- Hormônios e pele, 28
- Hortelã, 345, 347
- HPV, 108
- Humulus lupulus*, 502
- Hyacinthacea, família, 348
- Hydrascan®, 225

I

ICH/GCP, 162

Idebenona, 318, 539
 Idosos (pele), 619-637
 - ácido hialurônico, benefícios, 633
 - alterações, 620
 - - derme, 624
 - - epiderme, 622
 - - estrato córneo e barreira cutânea, 620
 - - glândulas sebáceas, 625
 - - imunidade, 627
 - - músculos e gordura, 630
 - - pelos, 627
 - - pés, 628
 - - pigmentação, 627
 - - unhas, 628
 - - vascularização, 626
 - aminoácidos, 636
 - fatores de crescimento, 636
 - fotoproteção, 632, 636
 - hidratação, 632
 - isoflavonas, 637
 - limpeza, 632
 - polifenóis, 636
 - recuperação da barreira epidérmica, 633
 - retinoides, 634
 - vitaminas, 634
 - xerose, 631
 Imagens, métodos de avaliação clínica, 243-256
 - 3D com projeção ondulada, 229
 - colorimetria, 250
 - digitais, 229
 - fotografia digital, 244
 - histomorfometria, 253
 - laserdopplerfluxometria, 253
 - profilometria óptica, 251
 - ressonância nuclear magnética, 250
 - ultrassonografia e técnicas interferométricas, 249
 Imatinibe, 53
 Imunidade, idoso, 627
 Imunizações, 151
 Imuno-histoquímica e identificação de ingredientes cosmecêuticos, 682
 Imunolipossomas, 65
 Imunologia, 35
 Incidência, 146
 Incroquat® UV 283, 573
 Índices
 - eritema, 236
 - melanina, 236
 Inervação da pele, 111
 Infância, uso de cosmecêuticos, 585
 - recém-nascido, 586
 Inflamações, 108
 Ingredientes cosmecêuticos
 - conhecidos
 - - novos *insights*, 101
 - - novos usos, 102
 - eficácia, avaliação em modelos *in vitro*, 213-221
 - - limitações, 216
 - - mecanismo para proposição de modelos vivos, 216
 - - modelos tridimensionais, 215
 - - monocultura celular, 214
 - imuno-histoquímica para identificação, 682
 - novos, 102, 681
 - segurança, avaliação, 208
 - vegetais, 345
 - - ceras, 351
 - - corantes e pigmentos naturais, 346
 - - extratos vegetais, 348
 - - óleos essenciais, 346
 Inibidores

- neurotransmissão, gravidez, 595
 - receptores *toll-like*, 505
 Inovação, 214
 Integrahair®, 566, 573
 Íons metálicos, 358
 - ativos, 362
 Irritação
 - conjuntiva, 187, 189
 - cutânea, 191
 - derme, 188
 - ocular, 191
 - pele, 187, 275
 - teste de avaliação em voluntários humanos, 209
 - - aberto ou repetitivo de uso (ROAT), 209
 - - cumulativo, 209
 - - oclusivo, 209
 - - *soap chamber test*, 210
 Isoflavonas, 346
 - idoso, 637
 Isoflavonoides, 29
 Isotretinoína, 311

J

Jasmim, 340
 JNK, 216
 Johnson & Johnson, 8
Journal Citation Reports, 128
 Juá, 344
Juglans regia, 386
 Junção dermo-hipodérmica, espessura da superfície, 233

K

K, vitamina, 449
 Kelyamin®, 566
 Keratec®, 568, 571
 Kopexil®, 570
 Koremlu Cream, 287

L

L'Oreal®, 8
 L-fucose, 399
 L-rhamnose, 399
 La Roche-Posay®, 8
 Lamelas intercelulares, 23
 Lamiaceae, família, 348
 Lâmina ungueal, composição química, 54
 Laminina, 218
 Lanablue®, 387
 Lanolina, 279
Lappa arctium, 502
 Laserdopplerfluxometria, 253
 Lash-lure®, 286
 Latanoprost, 53
 Látex, 342
 Lauraceae, família, 348
 Lavanda, 345, 662
 - região genital, 655
 Leito ungueal, 54
 Lema, 572
 Lenços de limpeza, 476
 Licopeno, 318, 457
 Licorice, 657
 Lifline®, 399
 Lignanas, 29
 Liliaceae, família, 348
 Lima, 347
 Limonoides da árvore neem, 501
 Limpadores, 473-481

- cabelos, 478
 - - xampus, 478
 - dermatite atópica, 514
 - idoso, 632
 - pele, 475
 - - abrasivos, 476
 - - acne, 477
 - - adstringentes e tônicos, 476
 - - cremes de limpeza, 476
 - - dermatites, 477
 - - diferentes fases da vida, 476
 - - discos (*pads*) e lenços de limpeza, 476
 - - esfoliantes, 476
 - - líquidos, 476
 - - masculina, 602, 611
 - - oleosa, 661
 - - rosácea, 477, 560
 - - sabonetes, 475
 - - sem lipídios, 476
 - sabão
 - - natural, 474
 - - sintético, 474
 - surfactantes, 474
 - - anfotéricos, 475
 - - aniônicos, 475
 - - catiônicos, 475
 - - não iônicos, 475
 Linefactor®, 426
 Linfedema crônico, 555
 Lipídios do estrato córneo, 22, 376
 Lipo-hexapeptídio, 500
 Lipodistrofia ginoide, ver Celulite
 Lipossomas, 65, 429
 - convencionais, 65
 - polimerizados, 65
 Lipoxylase®, 572
 Lírio azul, 662
Litsea, 347
 Loções tônicas, 82
 Lumixyl, 539
 Luna matrix system®, 571
 Lupeol, 468
 Luviquat® ultracare, 568, 574

M

Magnésio, 359
 Maillard, reação, 324
Malassezia, 108
 Malvaceae, família, 348
 Mandarine, 347
 Manga, 345
 Manicure, 542
 - efeitos adversos, 544
 Manjerona, 345, 347
 Manteiga, 351, 568
 - murumuru, 568
 Manto ácido, 660
 Maquiagem, 667
 - rosácea, 559
 Margem de segurança, toxicologia, 177
 Marigold, região genital, 655
 Máscaras faciais, 664
 Matérias-primas, 60
 - ácidos
 - - esteárico, 91
 - - glicólico, 91
 - cera, 91
 - ceramida, 91
 - contaminação microbiana, 297
 - escolha, 90

- estabilidade dos produtos, evolução dos estudos, 92
- fases do desenvolvimento de produtos cosmeceuticos, 90
- glicerina, 91
- lanolina, 91
- manejo, 89-94
- metilparabeno, 91
- óxido nítrico, 91
- produção
 - - industrial, 92
 - - magistral, 90
- propilenoglicol, 91
- propilparabeno, 91
- sorbitol, 91
- vegetal, 343
- Matrixyl®, 400
- Matriz extracelular da derme, avaliação, 217
 - análise das MMP, 218
 - colágeno, 217
 - fibras elásticas, 218
- Maysol®, 572
- Medicamentos, reações adversas, 36
- Medicina baseada em evidências, 134
- Meio ambiente, identificação de perigos, 174
- Mel quat®, 572
- Melaleuca, 347, 501
- Melanina, 30
 - cor dos cabelos, 52
 - produção em monocultura celular, 219
- Melanócitos, 30
- Melanogênese, 52
- Melanozima, 539
- Melasma, 247, 533-539
 - despigmentação (tratamento)
 - - ácido
 - - - azelaico, 536
 - - - fítico, 536
 - - - glicólico, 538
 - - - kójico, 536
 - - - tranexâmico, 538
 - - albatin, 538
 - - aloensina, 536
 - - antipollon HT, 539
 - - arbutin, 536
 - - belides, 536
 - - emblica, 536
 - - extrato de citrus medica limonum, 537
 - - extrato de licorice, 536
 - - helix aspersa Müller, 537
 - - hidroquinona, 534
 - - idebenona, 539
 - - lumixyl, 539
 - - melanozima, 539
 - - melatonina, 537
 - - mequinol, 539
 - - metimazol, 539
 - - nano white, 539
 - - niacinamida, 537
 - - paper mulberry, 537
 - - retinoides, 535
 - - rucinol, 539
 - - skin whitening complex®, 538
 - - soja, 538
 - - undecilenoil fenilalanina, 539
 - - vitamina C, 538
 - - whitenessence®, 538
 - gravidez, 595
 - microscopia confocal, 270
- Melatonina, 537
- Meliaceae, família, 348
- Melissa officinalis, 656

- Melscreen®, 574
- Menta, 657
- Mequinol, 539
 - gravidez, 596
- Mercado internacional de cosmeceuticos, 7-12
 - prática dermatológica, 11
 - tendências, 10
 - visão geral, 8
- Mercurio, 361
- Metabolismo, 195
 - retinoides na pele, 311
- Metais, 357-363
 - alumínio, 360
 - arsênio, 362
 - chumbo, 361
 - estrôncio, 361
 - ferro, 360
 - magnésio, 359
 - mercúrio, 361
 - pesados, 361
 - potássio, 361
 - prata, 361
 - principais propriedades, 362
 - selênio, 360
 - silício, 359
 - titânio, 360
 - zinco, 358
- Metaloproteinasas, 214
- Metanálise, 135
- Metilisotiazolina, 278
- Metilxantinas, 529
- Metimazol, 539
- Métodos alternativos de avaliação da segurança dos cosmeceuticos, 185-201
 - desfechos de toxicidade, 187
 - efeitos tóxicos
 - - sistêmicos, 194
 - - tópicos, 188
 - elaboração, validação e aceitação legal, 186
- Mexameter, 236
- Mexâmetros, 251
- MFA (*mixed fruit acid complex*), 368
- Microabrasivos, 385-390
 - cosmeceuticos, 386
 - - Algisium C2®, 389
 - - Aziloglicina, 387
 - - Biocálcio, 389
 - - Elastocell®, 386
 - - Farmal® Fiber T1, 386
 - - Glyco repair®, 389
 - - Lanablue®, 387
 - - N-Acetil-glucosamina (NAG), 388
 - - Perfection Peptide P3®, 387
 - - Pro-collasyl®, 389
 - - Pumpkin enzyme®, 388
 - - Renew zyme®, 388
 - - Revinage, 388
 - - Structurine®, 388
 - - Vit-A-like®, 388
 - - Vitinoxine®, 388
 - - Walnut shell powder, 386
- Microarrays, 98
 - projeto experimental, 103
 - taxa de transferência crescente para a seleção de ingredientes, 104
- Microcirculação cutânea, 233
 - agentes que atuam, 528
- Microemulsões, 86
- Microespectroscopia Raman confocal, 227
- Micropeeling, 613
- MicroRNA, atuação na pele, 104
- Microscopia confocal

- laser (CLSM), 228, 231
- reflexão, 260
 - - acne, 270
 - - comedogenicidade, 270
 - - envelhecimento cutâneo, 268
 - - estrias, 270
 - - melasma, 269
 - - produtos tópicos, aplicação, 270
 - - radiação ultravioleta, 269
 - - rosácea, 270
- Miliária, 587
- Minerais, 362
- Miorrelaxantes
 - argireline®, 402
 - gravidez, 595
 - toxina botulínica tópica, 402
- Miotensores, 397-402
- Miristato de propilo, 279
- Mirra, 347
- MMP, 218
- Moagem, 68
- Molécula anfipática, 330
- Monocultura celular, 214
- Monoterpeno, 346
- Morus indica, 468
- Mucilagens, 558
- Mulberry, 468
- Murumuru, 345
- Músculos, idosos, 630
- Musk ambrette, 287
- Mutagenicidade, 196
- Mutagenidade, 187
- Myoxinol®, 595
- Myristicaceae, família, 348
- Myrtaceae, família, 348

N

- N-Acetilglicosamina (NAG), 388, 647
- N-butanol, 22
- Nano white®, 539
- Nanociência, 428
- Nanocosmeceuticos, 427-435
 - classificação das nanopartículas para uso cosmeceutico, 428
 - fotoproteção, 431
 - nanopartículas
 - - insolúveis, 429
 - - solúveis, 429
 - pele como substrato para aplicação, 429
 - produtos capilares, 433
- Nanoemulsões, 87
- Nanopartículas para uso cosmeceutico
 - classificação, 428
 - fulerenos, 429
 - lipídicas, 429
 - lipossomas, 429
 - óxidos metálicos nanomizados, 429
 - poliméricas, 429
- Nanotecnologia, 428
 - gravidez, 596
- NB-003, 505
- Neem, 656
- Neurobiologia da pele, 111
- Neurocosméticos, 113
 - modelos *in vitro*, 114
- Neuropeptídeos, 111
- Neurotransmissores cutâneos, 113
- Niacinamida/nicotinamida, 320, 445, 537
 - acne, 505
 - adjuvante antioncogênico, 459
 - gravidez, 593

- homens, 609
- olheiras, 581
- pele étnica, 647
- pele oleosa, 662
- rugas, 648
- Nifedipino, 579
- Nível
- exposição do consumidor (CEL), 177
- relevância toxicológica (TTC), 178
- Nogueira, 662
- Nopal, 345
- Normas regulamentadoras internacionais, 2
- revisão, 15
- Novaplant cornflower extract®, 574
- Noz-moscada, 347
- Nutraceuticos, 693-700
- Nutri DNA®, 568
- Nutriormon complex®, 572

O

- Octopirox, 569
- Oleaceae, família, 348
- Óleos
- argan, 568
- barbear, 612
- *Coleus forskohlii*, 501
- essenciais
- - *Citrus obovoides*, 501
- - mapa de produção, 347
- melaleuca, 501, 656
- oliva, 463
- unhas, 544
- *Vitex agnus castus*, 501
- ylang-ylang, 276
- Olheiras, 9, 580
- Olhos, envelhecimento cutâneo da área, 578
- pigmentação infraorbicular, 580
- profilaxia, 578
- tratamento tópico, 579
- - antioxidantes, 579
- - botânicos, 579
- - nifedipino, 579
- - retinoides, 579
- Olíbano, 347
- Onicocoscmeticos, 542
- efeitos adversos, 544
- - alongadores ungueais, 546
- - enrijecedores de unhas, 545
- - esmaltes, 544
- - hidratantes da placa ungueal, 546
- - manicures, 545
- - removedores, 545
- Orchidaceae, família, 348
- Osmóferos, 342
- Óxidos
- metálicos nanomizados, 429
- zinco, 359, 414
- Oxidoredutases, 484
- 8 oxoguanina glicosilase 1, 487

P

- Pal-KTTKS, 392
- Palma-rosa, 347
- Palmitato de retinol, 310
- Palo-santo, 345, 347
- Pantenol, 559
- Papaia, 655
- pele oleosa, 662
- Papaína, 487
- Papel, 676

- Paper mulberry*, 537
- Parabenos, 279
- Parafenilenodiamina (PPD) 274, 280
- Paramela, 347
- Passifloriaceae, família, 348
- Patchouli, 347
- Pau-rosa, 344
- Peeling químicos, 407, 486
- Pele, 27-36
- ácido graxo, 331
- alterações no envelhecimento, 422
- cicatrização, 35
- - processo, 548
- coloração, 35
- condutividade térmica, 225
- conexões anatômicas, 111
- corrosão, 187
- criança, 268
- derme, 31
- diferenças topográficas, 268
- epiderme, 29
- espessura, 229, 232
- étnica, 641-649
- - classificação, 642
- - cosmeceuticos, 643
- - - clareadores, 643
- - - rugas, 648
- - estrutura, 642
- - função, 642
- - preocupações cosméticas, 642
- flácida, 9, 398
- hidratação natural, 376
- hipoderme, 34
- hormônios, 28
- idoso, 620
- imunologia, 35
- inervação, 111
- irritação, 187
- limpadores, 474
- - acne, 477
- - apresentação, 475
- - composição, 475
- - dermatite, 477
- - diferentes fases da vida, 476
- - rosácea, 477
- - surfactantes, 474
- masculina, 599-616
- - acondicionamento e estratégias de comercialização de cosmeceuticos, 613
- - barbear, 603
- - ingredientes ativos comuns, 600
- - limpeza, 602
- - origem das diferenças, 600
- - propriedades do veículo dos cosmeceuticos, 610
- - - desodorantes e antiperspirante, 613
- - - esfregação e agentes esfoliantes, 613
- - - pós-barba, 612
- - - produtos de limpeza, 611
- - - produtos para barbear, 611
- - - umectantes, 610
- - - umectantes corporais, 613
- - xampu, 613
- - proteção, 604
- - tendências futuras dos cosmeceuticos, 615
- - tratamento, 606
- - - ácido alfaipoico, 609
- - - antioxidantes, 606
- - - cafeína, 609
- - - cinetina, 610
- - - furfuriladenina, 610
- - - genisteína, 608

- - - hidroxiácidos, 606
- - - picnogenol, 610
- - - retinoides, 606
- - - romã, 610
- - - selênio, 607
- - - silimarina, 610
- - - ubiquinona, 608
- - - vitaminas, 607, 609
- neurobiologia, 111
- oleosa, 659-664
- - cosmeceuticos, 660
- - - antisseborreicos, 662
- - - hidratantes, 661
- - - limpeza, 661
- - - loções tônicas ou adstringentes, 661
- - - umectantes, 661
- - cosméticos, 663
- - fisiologia da produção dos lipídios cutâneos, 660
- - tecnologia por trás dos produtos, 663
- propriedades elétricas, 224
- psicopatologia, 36
- reações adversas medicamentosas, 36
- saudável (barreira cutânea), 224
- seca, 83
- sem brilho, 9
- sensível, 117-123
- - aspectos gerais, 118
- - dados epidemiológicos e étnicos, 118
- - diagnóstico, 120
- - fisiopatologia, 119
- - fórmula, 121
- - investigação, 120
- sensível, 665-669
- - cosméticos, 666
- - - camuflagem, 667
- - - corretivos, 668, 669
- - - higiene, 667
- - - protetores, 667
- - - tonificantes, 667
- - dermocosméticos, 668
- - guia para uso de cosmeceuticos, 666
- - manifestações clínicas, 666
- sistema nervoso, elos funcionais, 113, 220
- temperatura, 233
- topografia, 234
- unhas, 34
- validação das alternativas *in vitro*, 102
- viscoelasticidade, 229, 230
- Pelos, 32
- idoso, 627
- Penetração cutânea, 187, 194
- Pentapeptídio-3, 595
- Peptídios, 391-395, 399
- aldenine®, 400
- antimicrobianos, 500
- argireline, 400
- cobre, gravidez, 594
- efeitos, 394
- fatores de crescimento, 394
- inibidores
- - enzimas, 394
- - neurotransmissores, 392
- matrixyl®, 400
- sinalizadores, 392
- TGP-2, 575
- transportadores, 393
- Perfection Peptide P3®, 387
- Perfumaria
- famílias aromáticas, 348
- óleos essenciais, 347
- Perfumes, dermatites, 277

- Perigo associados ao uso de cosméticos e
cosmecêuticos, 170
- definição, 170
 - exposição, avaliação, 175
 - físico, 174
 - identificação, 171
 - meio ambiente, 174
 - saúde humana, 174
- Periprocedimento dermatológico, 547
- cosmecêuticos, 548
 - processo de cicatrização, 548
- Peroxidase, 485
- Pés de galinha, 228
- Pesquisa clínica, 161-166
- breve histórico, 162
 - cosmecêuticos, 165
 - definições, 164
 - fases, 164
 - ICH/GCP, 162
 - regulamentação, 165
- Petrolatum*, 549
- pH cutâneo, 31, 69
- dermatite atópica, 512
- Phaniligne®, 572
- Picnogenol, 320, 464, 502, 610
- Pigmentação da pele
- alterações devido a cosméticos, 276
 - idoso, 627
 - relacionada com a idade, 232
- Pigmentos, 80
- naturais, 350
- Pinaceae, família, 348
- Piperaceae, família, 348
- Pitíriase alba, crianças, 588
- Pixels, 246
- Plantas, produtos naturais, 340-354
- antienvhecimento, 351
 - biossíntese vegetal, 341
 - botânica econômica, 344
 - corantes e pigmentos naturais, 350
 - espécies oleaginosas da Amazônia, 351
 - famílias aromáticas, 348
 - ingredientes vegetais, 345
 - matéria-prima de ingredientes vegetais, 343
 - medicinais jeju, 503
 - óleos essenciais utilizados, 347
 - propriedades ideais para pele manchada, 351
 - região genital, 654
 - abacate, 657
 - alantoina, 655
 - alho, 656
 - aloé, 654
 - arnica, 656
 - aveia, 655
 - camomila, 655
 - capsaicina, 657
 - equinácea, 656
 - *Equisetum arvense*, 657
 - erva-doce, 656
 - eucalipto-das-neves, 656
 - *Eucommia ulmoides oliver*, 657
 - figo-chumbo, 655
 - *Glycine max*, 657
 - *Hamamelis virginiana*, 655
 - *Hibiscus*, 657
 - lavanda, 655
 - *Licorice*, 657
 - *Marigold*, 655
 - *Melissa officinalis*, 656
 - menta, 657
 - neem, 656
 - óleo de melaleuca, 656
 - - papaia, 655
 - - podofilina, 657
 - - romã, 657
 - - semente de uva, 657
 - - uva-de-oregom, 657
 - secreção de espécies vegetais, 342
 - taxonomia, 344
- Poaceae, família, 348
- Podofilina, 657
- Poli-hidroxiácidos, 370
- pele oleosa, 662
- Polietileno, 675
- Polifenóis
- gravidez, 594
 - idoso, 636
 - rosácea, 559
- Polipodium leucotomas*, 320
- Polipropileno, 675
- Politereftalato de etileno, 675
- Poluição ambiental e envelhecimento
cutâneo, 44
- Pomadas, 78, 82
- População, 147
- Potássio, 361
- Potencial tóxico, 187
- Prata, 361
- Prazo de validade das formulações, 74
- Preenchedores tópicos, 421
- gravidez, 595
- Preservante, 80, 298
- eficácia, 299
 - permitido, 299
- Prevalência, 146
- Prevenção de doenças, 150
- clínica, 151
 - níveis, 152
 - populacional, 151
 - primária, 152
 - secundária, 152
 - terciária, 153
- Preventhelis®, 327
- Princípio ativo, 74
- Priprioca, 347
- Pro-collasyl®, 389
- Pro-xylane, 400
- Procapil®, 570
- Procter & Gamble®, 8
- Produtos cosmecêuticos
- antienvhecimento, 227
 - - avaliação clínica, 228
 - - espessura da pele, 232
 - - métodos ópticos, 228
 - - morfologia da pele, 228
 - - pigmentação relacionada com a idade, 232
 - - profilometria, 228
 - - proliferação celular, 232
 - - viscoelasticidade da pele, 230
 - barbear, 611
 - conservação, 298
 - cosmetovigilância, 285
 - - particularidades do produto, 287
 - - reações adversas a um produto, 288
 - - utilização de produtos, 288
 - desenvolvimento, fases, 90
 - estabilidade, evolução dos estudos, 92
 - - avaliação, 92
 - - comportamento reológico, 94
 - - físico-química, 93
 - - organoléptica, 93
 - - determinação da concentração de substâncias ativas, 94
 - - testes, 93
 - evidências insuficientes, 592
 - inseguro, 592
 - matérias-primas, 90
 - naturais, cosméticos botânicos, 339-354
 - - biossíntese vegetal, 341
 - - conceito, 341
 - - ingredientes vegetais, 345
 - - matéria-prima, 343
 - - secreção das espécies, 342
 - - taxonomia de plantas, 344
 - - valorização, 340
 - orgânicos, 353
 - plantas, 340
 - pós-barba, 612
 - possivelmente
 - - inseguro, 592
 - - seguro, 592
 - produção
 - - industrial, 92
 - - magistral, 90
 - provavelmente
 - - inseguro, 592
 - - seguro, 592
 - qualidade microbiológica, 295-302
 - - consequências da contaminação, 298
 - - conservação de produtos, 298
 - - cosmetovigilância, 302
 - - exigências, 298
 - - fontes de contaminação microbiana, 296
 - - limites de contaminação microbiana, 297
 - redução da camada de gordura subcutânea e lipoesultura, 232
 - - avaliação clínica, 233
 - - espessura do tecido adiposo subcutâneo e da superfície da junção dermo-hipodérmica, 233
 - - microcirculação cutânea, 233
 - - temperatura da pele, 233
 - - topografia da pele, 234
 - segurança, avaliação, 209
 - visão físico-química no processo de desenvolvimento, 68
- Profilometria, 228, 229, 234, 251
- Progestógenos, 28
- Prognóstico, 148
- Proliferação celular, avaliação, 217, 232
- Prolina, 218
- Promoção da saúde, 150
- Propionibacterium acnes*, 108
- Protacid®, 368
- Proteção contra radiação UVB e UVA, 234
- homens, 604
 - rosácea, 558
- Proteínas
- hidrolisada do trigo, 595
 - *Pisum sativum*, 399
 - semente do trigo, 398
 - trigo, 399
- Proteinoquinase (PKC), 453
- Proteoglicanos, 218
- Protesil, 568
- Psicopatologia, 36
- Psoríase, 551-553
- ácido
 - - graxos, 553
 - - salicílico, 553
 - águas termais, terapia, 441
 - hidratação, 378, 552
 - hidroxiácidos, 553
 - zinco, 553

Publicações, impacto científico sobre cosmecêuticos, 127

- cálculo, 128
- dermatologia, 128
- *Journal citation reports*, 128
- produção científica de cosmecêuticos, 128

Pumpkin enzyme®, 388

Punica granatum, 464

Puricare LS 9658, 574

Q

QRA (*quantitative risk assessment*), 177

- produtos empregados nas análises, 178

Qualidade microbiológica dos produtos cosmecêuticos, 295

Queda de cabelo, 49

Queimadura solar em crianças, 588

Quelantes, 80

Queratan, 572

Queratina, 48

- líquida hidrolisada, 571

Queratinócitos, 214

Queratolíticos, 504

Quimioprevenção, 152

Quimioterápicos, cabelos brancos, 53

Quinase p38, 216

R

Radiação ultravioleta (RUV), 414

- ácidos graxos, 333
- efeitos tóxicos induzidos, 187, 193
- fibra capilar, 53
- lesão, efeitos protetores das águas termais, 439
- microscopia confocal, 270
- proteção, 234
- regra da sombra, 604

Radicais livres, 316

- águas termais, 438

Radioterapia, cabelos brancos, 53

Raffermin®, 399

Rastreamento, 151

REACH, 173

Reações adversas

- cosmecêuticos, 273-283
- - acne cosmética, 276
- - alterações da pigmentação, 276
- - dermatites
- - - alérgica de contato, 277
- - - fotoalérgica de contato, 281
- - - irritativas, 275
- - - ocupacional, 281
- - diagnóstico, 282
- - epidemiologia, 274
- - histórico, 286
- - tipos principais, 275
- - urticária de contato, 277
- medicamentosa, 36

Recém-nascido, uso de cosmecêuticos, 586

Receptores *toll-like*, 108

- acne, 108
- dermatite
- - atópica, 108
- - seborreica, 109
- inflamação, 108
- mecanismos de ativação, 108
- modulação, 109

Reciclagem das embalagens, 677

- alumínio, 677
- papelão, 677
- PET, 678
- plásticos, 677
- vidro, 677

Refletância CLSM, 229

Região

- genital, dermatoses, 651-658
- - cosmecêuticos, 653
- - - cobre, 654
- - - estrôncio, 654
- - - plantas, 654
- - - selênio, 654
- - - zinco, 653
- orbitária, 578

Regra da sombra, 604

Reguladores celulares, gravidez, 594

Regulamentação, 13-19

- alegações dos produtos cosméticos e uso proposto, 14
- normas internacionais, 14

Remodelação, 407

Removedores

- cutícula, 543
- - efeitos adversos, 545
- esmalte, 543
- - efeitos adversos, 545

Renew zyme®, 388

Reológico, estudo, 70

Reopético, 71

Reprodução, efeitos tóxicos, 198

Ressecamento da pele, 226

Ressonância nuclear magnética, 250

Resurfacing, 407, 409

Resveratrol, 320, 465, 503, 636

Retinaldeído, 310

Retinil palmitato, 417

Retinoides, 307-313

- aplicações, 310
- cosmecêuticos, 504
- farmacodinâmica, 308
- gravidez, 594
- homens, 606
- idoso, 634
- importância, 308
- melasma, 535
- metabolismo na pele, 311
- pele étnica, 646, 648
- pele oleosa, 662
- rugas, 648
- segurança sistêmica no uso, 312
- uso tópico, 309

Retinol, ver Vitamina A

Revinage®, 388

Reviscometer, 232

Riscos associados ao uso de cosméticos e cosmecêuticos, 170

- caracterização, 176
- categorias, 592
- definição, 170
- gestão, 181
- indução de câncer ao longo da vida, 179
- margem de segurança, 177

RNA-seq, 104

Romã, 320, 610

- região genital, 657

ROS (espécies reativas de oxigênio), 227

Rosácea, 553-560

- etiopatogenia, 554
- *fulminans*, 557
- granulomatosa, 555
- hidroxíácidos, 372
- histogênese, 554
- histopatologia, 554
- induzida por corticosteroides, 555

- infância, 555
- manifestações clínicas, 555
- microscopia confocal, 270
- ocular, 555
- terapêutica cosmecêutica, 557

Rosaceae, família, 348

Rucinol, 539

Rugas, 9, 228

- coenzima Q10, 648
- niacinamida, 648
- pele étnica e caucasiana, 648
- retinoides, 648
- vitaminas C e E, 648

Ruscus melilotus, 529

Rutaceae, família, 348

Rutina, 580

S

Sabão, 475

- barras combinadas, 476
- clássico, 515
- homens, 611
- natural, 474
- sintético, 474
- supergorduroso, 476
- transparentes, 476

Sais de zinco, 359

Salcare®, 572, 573

Salgueiro, 662

Salix caprea, 465

Salmonella enterica, 175

Sálvia, 340, 345, 347

Sândalo, 347

Santalaceae, família, 348

Saponina, 346

Saraca asoca, 460

Saúde, promoção, 150

Sebo, 34

- excreção, 238

Sebumeter®, 238

Secreção natural do *Cryptomphalus aspersa*, 401

Segurança dos cosmecêuticos, 185-201

- avaliação, métodos alternativos, 185-201
- - desfechos de toxicidade, 187
- - efeitos tóxicos
- - - sistêmicos, 194
- - - tópicos, 188
- - elaboração, validação e aceitação, 186
- *in vivo*, avaliação, 207-211
- - ingrediente, 208
- - produto acabado, 209
- - regulamentação de testes de validação, 211
- - testes
- - - comedogenicidade em humanos, 211
- - - ensaios clínicos em humanos, 209
- - - fotoirritação e fotossensibilização em humanos, 211
- - - *in vivo* em animais, 209
- - - irritabilidade em voluntários humanos, 209
- - - potencial de sensibilização em voluntários humanos, 210
- veículos cosmecêuticos, 83

Selaginella involvens, 503

Selênio, 320, 360, 438

- homens, 607
- região genital, 654

Semente de uva, 657

Senescência celular, 218

Sensibilização

- avaliação do potencial em voluntários humanos, 210
- - HRIPT (testes clínicos de contatos repetidos), 210
- - indução única/desafio único em teste, 210
- - teste maximizado em humanos, 210
- cutânea, 187
- derme, 191
- Serenoa repens*, 29
- Shiseido, 8
- Significância estatística, 153
- Silibina, 465
- idoso, 636
- Silício, 359, 529
- Silimarina, 320, 465, 610
- Sistemas
- cosmetovigilância, 288
- nervoso e pele, elos funcionais, 113, 220
- neuroendocrinoimunocutâneo (NEICS), 113
- Skicon®, 225
- Skin whitening complex®, 538
- SkinChip®, 227
- Soforolipídios, 505
- Soja, 344
- área dos olhos, 580
- melasma, 538
- olheiras, 581
- pele étnica, 645
- pele oleosa, 662
- Solanaceae, família, 348
- Soluções, 78
- Spectrometer®, 236
- Staphylococcus aureus*, 108
- Stinging-test, 120
- Structurine®, 388
- Styracaceae, família, 348
- Substâncias ativas, interação com veículo, 83
- Sulfacetamida, 500
- Sulfato
- sódico de laurila (SLS), 439
- zinco, 359
- Sulforofano, 469
- Superóxido dismutase, 484
- Surfactantes, 79, 474
- anfotéricos, 475
- aniônicos, 475
- catiônicos, 475
- não iônicos, 475
- naturais, 474
- sintéticos, 475
- Syndets*, 611

T

- T4 endonuclease 5, 487
- Tabagismo e envelhecimento cutâneo, 43, 578
- base molecular, 43
- Tanaceto, 462
- Tanino, 346
- Taurina bromamina, 500
- Tazaroteno, 311
- Tea tree oil*, 662
- Tecido adiposo subcutâneo, espessura, 233
- Tecnologias de sequenciamento da próxima geração, 104
- Telomerase, 56, 488
- Telômeros, hipótese do encurtamento, 55
- Temperatura da pele, 233
- Tensine®, 398
- Tensor, 398
- polissacarídeo e goma acácia, 399
- proteínas

- - *Pisum sativum*, 399
- - semente do trigo, 398
- - trigo, 399
- 2-terc-butil-hidroquinona, 500
- Termografia, 233, 248
- Terpenoide, 346
- Testes diagnósticos, 144
- acurácia do resultado, 145
- confiabilidade, 145
- Corrositex®, 188
- *direct peptide reactivity assay* (DPRA), 192
- especificidade, 145
- função dermal, 121
- *human cell line activation test*, 192
- *in vivo* em animais, 209
- *myeloid U937 skin sensitization test*, 192
- razões de verossimilhança, 146
- reatividade
- - irritante, 121
- - sensorial, 120
- resistência elétrica transcutânea (TER), 188
- sensibilidade, 145
- *tape-stripping*, 121
- valores preditivos positivo e negativo, 146
- Testosterona, 28, 29
- Tetra-hidroxi-propil-etilenodiamina (THPE), 400, 425
- Tetraterpeno, 346
- Tewameter®, 226
- TEWL (perda transepidérmica de água), 121, 224, 225
- Textura da pele áspera, 9
- Tintas de cabelo, 280
- Tirosinase, 219
- Titânio, 360
- Tocoferol, 279, 317
- Tônicos, 476
- Topografia da pele, 234
- Toranja-rosa, 347
- Torque dérmico, medida, 230
- Tosilcloramida de sódio, 505
- Toxicidade de doses repetitivas, 199
- Toxicocinética, 195
- Toxicologia dos cosmeceuticos, 169-183
- potencial tóxico, 187
- Toxina botulínica tópica, 402
- Transcriptase reversa, 488
- Transferência térmica da pele (TTT), 225
- Tratamento, 149
- Tretinoína, 310, 456
- estrias, 523
- gravidez, 594
- Triclosana, 279, 500
- Tricograma normal do couro cabeludo, 32
- Tricolastyl®, 572
- Tripsina, 486
- Trylagen®, 327
- Tuia, 347

U

- Ubiquinona, ver Coenzima Q10
- Úlceras de pressão, 332
- Ultrassonografia (espessura da pele), 229, 249
- Umectantes, 79
- homens, 610, 613
- pele oleosa, 661
- Undecilenol fenilalanina, 538
- Unguentum refrigerans*, 78
- Unhas, 34, 48, 541-546
- base anatômica, 54
- esculpidas, 544

- esmalte, 542
- fotocoladas, 544
- hidratantes, 543
- idoso, 628
- manicure, 542
- óleos, 544
- onicocosmecêuticos, 542
- - efeitos adversos, 544
- postilhas, 544
- removedores, 543
- Urticária de contato, 277
- Uttwiler spätlauber*, maçã, 493
- Uva, 344
- Uva-de-oregom, 657
- UVA, radiação, 42, 234
- UVB, radiação, 42, 234

V

- Valeriana, 340
- Valerianaceae, família, 348
- Vascularização cutânea, idoso, 626
- Vaselina, 73
- Vegecomplex® VC-FV, 568
- Vegeguat®, 572
- Vegetensor®, 399
- Veículos cosmeceuticos, 79
- desenvolvimento tecnológico, 86
- eficácia, 83
- formulação sensorial, 84
- gravidez, 597
- ingredientes de formulações, 79
- pele masculina, 610
- pele, interação, 82
- segurança, 83
- substâncias ativas, interações, 83
- Vesículas lipídicas, 65
- Vetiver*, 345
- Vialox® powder, 595
- Videomicroscopia, 229, 232
- Viscoelasticidade da pele, 229, 230
- Vit-A-Like®, 388
- Vitacomplex®, 569, 571
- Vitahair®, 573
- Vitaminas tópicas, 443-449
- A (retinol), 308, 444, 454
- - adjuvante anticoncogênico, 454
- - apresentação, 445
- - eficácia, 445
- - indicação, 445
- - mecanismo de ação, 445
- abordagem, 444
- B, 445
- - apresentação, 445
- - eficácia, 446
- - indicação, 446
- - mecanismo de ação, 446
- C, 318, 446
- - adjuvante antioncogênico, 457
- - apresentação, 446
- - eficácia, 447
- - homens, 607
- - indicação, 447
- - mecanismo de ação, 446, 580
- - melasma, 538
- - rugas, 648
- D
- - adjuvante antioncogênico, 458
- - filtro solar, 415
- E (tocoferol), 279, 317, 448
- - adjuvante antioncogênico, 458
- - apresentação, 448

- - cicatrização, 549
- - eficácia, 448
- - homens, 607
- - indicação, 448
- - mecanismo de ação, 448, 580
- - rugas, 648
- gravidez, 592
- idoso, 634
- K, 449
- - apresentação, 449
- - eficácia, 449
- - indicação, 449
- - mecanismo de ação, 449
- - olheiras, 581
- pantenol, 446
- - apresentação, 446
- - mecanismo de ação, 446
- tópicas, 443-449
- Vitinoxine®, 388
- Vitis vinifera*, 466, 529
- Volumizadores e preenchedores tópicos, 421-426
- ácido hialurônico, 424
- antraquinona, 423
- asiaticoside, 424
- dimetilaminoetanol, 425
- extrato

- - botânico de *Commiphora mukul*, 425
- - camada interna da castanha, 423
- - hibisco rico em aminoácidos, 426
- fatores de crescimento, 423
- tetra-hidroxi-etilenodiamina, 425
- ubiquinona, 425

W

Walnut shell powder, 386
Webcams, 246
Wellness, 340
Whitessence®, 538
Witch hazel, 503

X

Xampus, 82

- bebês, 480
- cabelos
- - normais, 480
- - oleosos, 480
- - secos ou danificados, 480
- dermatite, 279
- homens, 613
- limpeza profunda ou removedores de resíduos, 480

- medicamentoso, 480
- profissionais, 480
- suaves, 480
- uso diário, 480
- Xerodermia, 372
- Xerose, 372
- hidratação, 378
- idoso, 631
- senil, hidratação, 378
- Xerótica, pele, 83

Y

Ylang-ylang, 276, 345

Z

Zinco, 358

- acne, 505
- cicatrização, 359
- psoríase, 553
- região genital, 653
- sais, 359

Zingiber officinale, 463
 Zingiberaceae, família, 348
 Zoom digital, 245
 Zymo hair, 569